

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1979 - N° 289

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA CHROMOMYCOSE.**

**(A propos d'un cas
observé en France métropolitaine).**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 6 Juillet 1979
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christine STEFFANN épouse FAURE
née le 15 Décembre 1953
à LYON 3^e (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
II. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N°

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA CHROMOMYCOSE.

(A propos d'un cas)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 juillet 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christine STEFFANN Agnès FAURE

née le 10 Décembre 1950

https://archive.org/details/IA41554211_0007

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1979 - N°

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA CHROMOMYCOSE.**

**(A propos d'un cas
observé en France métropolitaine).**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christine STEFFANN épouse FAURE

née le 15 Décembre 1953

à LYON 3^e (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDICINE -

U. E. R. LYON NORD

Année 1972 - 73

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA CHROMOMYCOSE.

Le propos d'un cas
observé en France méridionale).



THÈSE

Présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soumise à l'appréciation de la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christine STEFANI épouse FAURE

née le 15 Décembre 1948

à LYON (3^e arrondissement)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président : Mr le Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Mr le Professeur EL BAZ

Deuxième Vice-Président : Mr E. OUDIN, Maître Assistant

Troisième Vice-Président : Mlle A. ECHALLON, Etudiante

Secrétaire Général de l'Université : Mr J. RAMBAUD, Administrateur civil

Unités d'Enseignement et de Recherche (U.E.R)

Faculté de Médecine GRANGE-BLANCHE : Mr le Professeur B. Salle

Faculté de Médecine ALEXIS CARREL : Mr le Professeur R. MORNEX

U.E.R. de Médecine LYON NORD : Mr le Docteur J.P. NEIDHARDT, Maître de Conférences

Faculté de Médecine LYON SUD : Mr le Professeur J. NORMAND

U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques : Mr le Professeur C.A. BIZOLLON

U.E.R. des Techniques de Réadaptation : Mr le Professeur A. MORGON

U.E.R. des Biologie Humaine : Mr J.P. REVILLARD, Maître de Conférences

U.E.R. d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur EPS

U.E.R. des Sciences Odontologiques : Mr le Docteur R. VINCENT

U.E.R. de Mathématiques : Mr le Professeur P. PICARD

U.E.R. de Physique : Mr le Professeur J. DELMAU

U.E.R. de Chimie Biochimie : Mr le Professeur J. HUET

U.E.R. des Sciences de la Nature : Mr le Professeur R. GINET

U.E.R. des Sciences Physiologiques : Mlle le Professeur J.F. WORBE

U.E.R. de Physique Nucléaire : Mr le Professeur M GUSAKOW

I.U.T. 1 : Mr le Professeur A. VILLE

I.U.T. 2 : Mr J. GALLET, Directeur ENSAM

Observatoire de Lyon : Mr G. MONNET, Astronome Adjoint

U.E.R. de Mécanique : Mlle le Professeur G. COMTE-BELLOT

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur G. MOULIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur J. COUDERT

Monsieur le Professeur D. COLOMB

Monsieur le Docteur H. PERROT (M.C.A.)

A MES PARENTS

A ALBAN

A NICOLAS

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur G. MOULIN

Nous le remercions d'avoir bien voulu
nous confier ce travail.

Durant l'année passée dans son service,
nous avons pu apprécier la qualité de son
enseignement, la rigueur de son esprit.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage
de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES,

A Monsieur le Professeur J. COUDERT

Il a bien voulu témoigner de l'intérêt qu'il portait à notre travail en acceptant de nous juger.

Qu'il trouve ici les remerciements que nous lui devons pour son enseignement, ses conseils et son accueil en toutes occasions.

A Monsieur le Professeur D. COLOMB

Nous le remercions d'avoir accepté de juger de travail.

Nous le prions de trouver ici l'expression de nos sentiments respectueux.

A Monsieur le Docteur H. PERROT (M.C.A.)

Nous lui sommes très reconnaissante d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre jury.

Nous le remercions de son enseignement et l'assurons de notre profond respect.

P L A N

INTRODUCTION

DEFINITION

HISTORIQUE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE

OBSERVATION CLINIQUE

ETIOLOGIE

- 1 - La fréquence
- 2 - L'agent pathogène
- 3 - Le réservoir
- 4 - Le mode de transmission
- 5 - L'hôte réceptif

CLINIQUE

- 1 - Le mode de début
- 2 - La phase d'état
- 3 - Formes cliniques
- 4 - Evolution
- 5 - Complications

DIAGNOSTIC POSITIF

- A - L'examen microscopique
- B - Les cultures
- C - Les autres moyens de diagnostic

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A - Clinique

B - Histologique

TRAITEMENT

A - Introduction

B - Le passé

C - Les thérapeutiques d'actualité

1) Le thiabendazole

2) L'amphotéricine B

3) La 5 fluorocytosine

4) La Chirurgie

CONCLUSIONS

- oOo -

INTRODUCTION

Maladie cosmopolite, la chromomycose sévit en fait surtout dans les pays tropicaux et subtropicaux. Dans tous les pays d'Europe, hormis la Russie, cette affection est exceptionnelle.

Onze cas français ont été rapportés de Guyane, neuf par PRADINAUD et coll. (85) (86), deux par SILVERIE et RAVISSE (90). Trois autres observations auraient été publiées à la Réunion (20). BOLGERT et coll. (12) (13) rapportent les résultats thérapeutiques obtenus chez un malade dont le diagnostic avait également été posé à la Réunion (65).

Nous n'avons connaissance que de deux publications de cas de chromomycose diagnostiqués en France métropolitaine. La première est celle de HARANT et HUTTEL (50) en 1944 : le malade est un militaire malgache de 36 ans; la seconde est celle de ROUX et coll. (89) en 1967 : le malade ingénieur au commissariat à l'énergie atomique a vu apparaître la lésion lors d'un séjour à Madagascar. Le caractère exceptionnel de la chromomycose en France justifie donc que nous rapportions cette observation.

Le terme de chromoblastomycose crée en 1922 par FONSECA, pris au sens étymologique et mycologique dénomme une affection due à des champignons microscopiques (mycose), de teinte brune à l'intérieur des tissus (chromo), se reproduisant par bourgeonnement comme les levures (blasto).

Dès 1935, MOORE et ALMEIDA désignent cette même maladie sous le terme de chromomycose. En effet, les agents pathogènes ne bourgeonnent pas, mais se reproduisent en se divisant par un plan diamétral en deux hémisphères.

Aussi pensons nous qu'actuellement le terme de chromomycose doit être définitivement adopté.

Cette affection chronique lentement progressive met rarement en jeu le pronostic vital mais le pronostic fonctionnel est toujours réservé. L'extension des lésions cutanées et l'oedème lymphatique parfois associé, les rendent peu à peu invalidants d'autant qu'elles siègent le plus souvent aux extrémités.

Un diagnostic précoce de la maladie est donc souhaitable pour lui opposer un traitement plus efficace qu'au stade des complications.

Jusqu'à ces dernières années, la chirurgie tentée à la phase initiale était la seule thérapeutique.

L'amphotéricine B et la 5 fluorocytosine ont permis de nouveaux espoirs. Si des résultats positifs ont été rapportés ça et là, il faut cependant juger plus globalement ces thérapeutiques et prouver leur réelle efficacité à long terme.

DEFINITION

Mycose chronique granulomateuse due à des champignons imparfaits de la famille des dematiées, cette affection se présente habituellement sous la forme d'une dermatose verruqueuse et végétante à évolution spontanée lente mais inexorable, vers des déformations plus ou moins monstrueuses.

Les localisations viscérales bien qu'exceptionnelles sont possibles et aggravent le pronostic.

Synonymes :

Maladie de LANE - PEDROSO - GOMEZ

Dermatite verruqueuse

Chromoblastomycose

HISTORIQUE ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Mycose des pays tropicaux et sub-tropicaux, la chromomycose est en fait retrouvée dans 37 pays de tous les continents (64).

La première description revient à PEDROSO en 1911 à propos d'un cas diagnostiqué au Brésil. Il nomme la maladie "Blastomycosis negra" en raison des cellules de couleur brune observées sur les coupes histologiques (39).

LANE (57) publie en 1915 à Boston le second cas sous le nom de "dermatite verruqueuse" dont l'agent responsable est un champignon : "Phialophora verrucosa".

En fait, dès 1903, BRUAS rapporte à Madagascar une observation d'une tumeur de la face dorsale du pied que BRYGOO, en 1956 (22) rattache à une chromomycose devant l'aspect du champignon en culture.

Depuis, la maladie a été peu à peu diagnostiquée dans le monde entier.

En 1927, MONTPELLIER et CATANEI (72) publient le premier cas observé en Algérie.

Depuis 1933, plus de cent cas ont été rapportés au Japon (HARADA) (48). A cette même époque, la maladie est décrite en U.R.S.S., au Canada, en Australie, dans toute l'Amérique Centrale, au Brésil, en Uruguay, en Afrique du Sud, au Cameroun, au Congo, Nigeria, Rwanda.

En 1958, BRYGOO et coll. (24) soulignent la fréquence de l'affection à Madagascar.

Plus récemment des observations sont publiées dans de nombreux pays d'Europe : Espagne (19), Angleterre (42), Finlande (94), Allemagne (53), ainsi qu'en Inde par SIVAKRISHNAIAH et coll. (91), VENKATARAMAIAH (100).

En France métropolitaine, comme nous l'avons déjà souligné, deux observations seulement ont été publiées : l'une par HARANT et HUTTEL (50), l'autre par ROUX et coll. (89) : l'un des malades est malgache, l'autre séjournait à Madagascar lorsque sont apparues les lésions.

Tous les autres cas français sont rapportés de Guyane ou de la Réunion.

L'analyse de tous les cas d'Europe occidentale ne permet pas d'affirmer que la contamination ait eu lieu dans ces pays. Tous les malades ont voyagé en pays tropicaux ou subtropicaux ou sont originaires de ces pays.

En Allemagne, en Finlande, l'affection aurait atteint des travailleurs de bois exotiques ou des personnes se rendant "au sauna" dont le sol est fait de ces bois (53).

L'affection reste exceptionnelle dans les pays tempérés si ce n'est en U.R.S.S. où plus de cent cas ont été signalés dans vingt deux zones géographiques, se concentrant cependant surtout autour de MOSCOU (71).

C'est avant tout une maladie des pays chauds et humides. Ainsi HARADA et coll. au Japon notent sa prédominance au Sud et au Centre de l'île (48).

Cependant elle est relativement rare en Inde et C. PEYROT (83) dans sa thèse ne retient que le rôle de la température. Dans son étude sur près de 400 cas malgaches, les malades étaient autant originaires de la côte est au climat équatorial, que de la côte sud au climat tropical sec.

OBSERVATION CLINIQUE

Hôpital de l'Antiquaille

Service du Professeur MOULIN - Dossier n° 19883.

HISTOIRE DE LA MALADIE

=====

En Mai 1977, Monsieur SER..., Mokhtar, Marocain de 47 ans, est adressé à la consultation par le Docteur Alligier d'Oyonnax, pour des lésions du bras gauche évoluant depuis 4 ans.

Aucun antécédent pathologique notable n'est signalé.

Le malade travaille en France depuis 1969 et retourne chaque été au Maroc dans la région de Tanger. Il est peintre en bâtiment et n'a jamais travaillé au contact du bois.

Une chute de vélomoteur, quelques mois avant l'apparition des lésions est signalée par le malade. Cette chute survenue en France n'aurait entraîné aucun traumatisme cutané ou viscéral.

En 1973, le malade remarque un nodule à la face externe du bras gauche qui peu à peu s'étend pour former une plaque rouge indurée de six à sept centimètres de diamètre légèrement prurigineuse.

L'exposition au soleil ne modifie pas son aspect.

Pendant deux ans, la lésion reste stable puis elle s'étend

progressivement.

EXAMEN CLINIQUE

=====

A la première consultation en Mai 1977, on note l'existence d'un vaste placard erythémateux circiné, en léger relief sur le plan cutané, de vingt cinq centimètres de diamètre, à la face postéro-externe du bras gauche.

La surface du placard a un caractère très squameux, même verruqueux en quelques endroits. Il n'existe pas d'ulcération; en certains points, on observe une dépression évoquant une ébauche de guérison spontanée. On note des réserves de peau saine au sein du placard.

A distance sur la face interne du bras figurent quelques éléments satellites.

Les lésions sont peu prurigineuses; elles ne sont pas douloureuses.

Associé, on note un oedème du bras gauche dont la circonférence dépasse de plus de quatre centimètres celle du bras droit.

Il n'existe pas d'adénopathie axillaire gauche.

Le reste de l'examen cutané est normal.

La biopsie cutanée d'une lésion de la face postéro-externe du bras gauche permet d'évoquer une chromomycose. Le malade est hospitalisé.

L'examen général met en évidence une obésité à 104 Kg pour 1 m 70.

Les examens neurologique, cardiaque et pulmonaire sont normaux. Il n'existe pas de signes cliniques de dissémination viscérale.

EXAMENS PARACLINIQUES

=====

1°) Biopsies cutanées

(n° 77 1145 et n° 77 1488 Professeur MOULIN)

Les lésions observées sont pratiquement identiques :

- Epiderme très papillomateux, acanthosique avec un aspect d'hyperplasie pseudoépithéliomateuse.
- Dans le derme, existe un infiltrat tuberculoïde très important situé sur toute la hauteur, allant jusqu'à l'hypoderme.

Cet infiltrat est constitué de nodules tuberculoïdes nettement séparés les uns des autres, au centre desquels on distingue des cellules géantes à type de cellules à corps étranger.

Autour des cellules géantes existe une couronne de cellules épithélioïdes puis de cellules lymphocytaires.

Sur la coloration H.E.S. à l'intérieur des cellules géantes, on distingue des spores souvent groupées par deux ou trois. Bien colorées par le P.A.S., elles ont une coque brune et la taille (10 μ) des cellules responsables de la chromomycose. Les autres colorations spéciales comme la coloration de Ziehl, de la réticuline ou le Giemsa sont négatives.

2°) Culture d'un fragment cutané

Elle est pratiquée sur gelose de SABOURAUD additionnée de Chloramphenicol. Elle précise l'espèce responsable :

Phialophora pedrosoi (Dr BATTESTI).

La sensibilité in vitro de *Phialophora pedrosoi* à la 5 fluorocytosine est étudiée : la concentration minimale inhibitrice est de 8 μ g par ml.

3°) Bilans biologique et radiologique

- vitesse de sédimentation : 12% à la première heure
- hémogrammes : Juin 1977 : G.R. : 6.200.000; hb 17,2; VGM : 85; CCHM : 36; HCM : 30; hcte : 52; G.B. : 10600; PN : 62; PE : 0; PB : 2; L : 35; M = 1; Plaquettes : 230 000.

Les mêmes chiffres sont retrouvés en Juillet et Septembre 1977.

- électrophorèse des protéines sériques normales
- Anticorps antinucléaires négatifs
- Cutiréaction à la tuberculine : phlyctenulaire
- Radio pulmonaire normale
- Radio du bras gauche normale.

4°) Un bilan biologique à la recherche d'une étiologie de la polyglobulie hyperchrome normocytaire est pratiqué.

L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale.

L'urographie intraveineuse montre un aspect et un fonctionnement normaux du rein droit. En revanche, elle objective un rein gauche très globuleux surtout dans sa partie externe, mais sans masse tumorale nettement individualisée. L'artériographie confirme l'hyperplasie localisée du parenchyme et l'absence de tumeur.

L'exploration fonctionnelle respiratoire est sensiblement normale. On ne note que quelques troubles restrictifs en relation avec l'obésité.

La mesure de la masse sanguine avec des valeurs normales plaide en faveur du caractère fonctionnel de cette polyglobulie.

EVOLUTION ET TRAITEMENT

=====

1°) Par voie générale

Administration de 5 fluorocytosine (ou ANCOTIL) à la dose de 100 mg/Kg par jour, par voie orale, soit pour ce malade 21 comprimés répartis en trois prises.

2°) Localement

La lésion est divisée en trois zones.

Applications quotidiennes de :

- nitrate d'econazole à 1% associé à un corticoïde sur le tiers supéro antérieur (PEVISONNE);
- amphotericine B (FUNGIZONE) sur le tiers inférieur .

Aucun traitement du tiers supéro postérieur.

3°) Résultats

Après 10 jours de traitement, disparition de l'oedème du bras et léger affaïssement de la plaque.

Un mois après le début du traitement la lésion n'est pas plus étendue, l'affaïssement est net surtout au tiers inférieur du placard.

L'état cutané semble inchangé au tiers supéropostérieur.

Après trois mois de traitement par l'ANCOTIL à la dose de 21 comprimés par jour associé à des applications de PEVISONNE dont le malade est personnellement plus satisfait que de la FUNGIZONE, les lésions ne sont que peu améliorées.

L'ANCOTIL est bien supporté cliniquement. Un nouveau bilan biologique pratiqué est normal si ce n'est une leucocytose à 12.300.

L'ANCOTIL est poursuivi aux mêmes doses.

Après quatre mois de traitement, la lésion est stable, n'a pas augmenté, ni diminué de surface et demeure érythémateuse.

Après neuf mois de traitement en Février 1978, le malade fait part à son médecin traitant de sa décision d'interrompre toute thérapeutique devant l'état inchangé à cette date de la lésion.

Il n'a pas été revu.

- oOo -

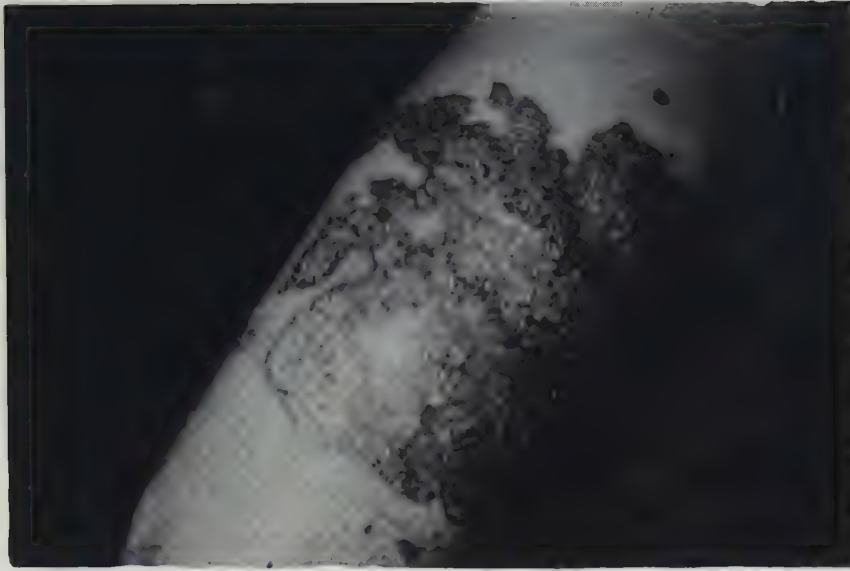


Photo N° 1

Aspect clinique



Photo N° 2

Coupe histologique : "cellules fumagoïdes"

E T I O L O G I E

1°) La fréquence

La fréquence de la chromomycose est difficile à apprécier. Actuellement plus de cinq cents observations ont été publiées dans le monde (71) mais il est difficile d'établir avec précision la fréquence réelle de la maladie. En effet, elle peut demeurer une simple affection locale, uniquement cutanée, non douloureuse et en l'absence de signe fonctionnel, le malade ne consulte pas toujours, surtout dans les pays en voie de développement où l'équipement sanitaire est insuffisant.

D'autre part, les examens paracliniques en particulier mycologiques souvent incomplets et l'absence de nomenclature universellement admise pour les espèces pathogènes empêchent toute certitude de diagnostic pour certaines publications.

La fréquence cependant ne cesse de croître avec une meilleure connaissance de l'affection.

En 1970 ACEVES ORTEGA (1) la considère comme la troisième mycose profonde au MEXIQUE.

2°) L'agent pathogène

Les champignons responsables de la chromomycose sont des ADELOMYCETES c'est-à-dire des champignons imparfaits dont la forme de reproduction parfaite, sexuée est inconnue. A l'intérieur de cette classe, ils appartiennent à l'ordre des HYPHOMYCETALES ou MONILIALES et dans cet ordre au groupe des HYPHOMYCETES et de façon plus précise au sous groupe des DEMATIEES caractérisé par un thalle de couleur brun vert fuligineux.

Cinq espèces sont actuellement reconnues responsables de la chromomycose.

Par ordre de fréquence :

- *Phialophora pedrosoi*
- *Cladosporium carrionii*
- *Phialophora verrucosa*
- *Phialophora dermatitidis*
- *Phialophora compacta*

Pour BORELLI (18), *Phialophora pedrosoi* est l'espèce pathogène responsable neuf fois sur dix de la chromomycose dans les pays tempérés. C. PEYROT (83) note la fréquence de *Cladosporium carrionii* dans les zones sèches ou semi désertiques et ne retrouve que ces deux dernières espèces à Madagascar.

Les autres espèces sont beaucoup plus rarement en cause.

Cette liste des agents pathogènes n'est pas limitative. Il est probable que dans les pays en voie de développement des variétés locales seront bientôt isolées, fonction des conditions géographiques et climatiques.

Ces différents champignons saprophytes du sol et des bois, sont caractérisés par un mycelium coloré en brun, septé, cylindrique et par des spores, corps arrondis à coque brune, divisées transversalement par des bandes équatoriales caractéristiques. La coque des spores est épaisse, de plus d'un micron; elle est cellulosique.

Ces spores sont encore appelées par LANGERON (58) "cellules fumagoides" du latin fumus ou suie, car elles sont retrouvées chez les champignons de la fumagine, maladie des végétaux et des fruits caractérisée par un dépôt noirâtre, couleur suie.

Les auteurs anglo saxons emploient eux le terme de "sclérotic cells".

3°) Le réservoir

Ces champignons sont particulièrement abondants sur les branches pourrissantes. *Phialophora verrucosa* a été reconnu responsable du bleuissement du bois.

Ces conditions expliquent la répartition géographique, l'atteinte privilégiée des habitants des pays tropicaux et subtropicaux de l'Amérique, de l'Afrique, de l'Indonésie.

4°) Le mode de transmission

La maladie ne semble pas contagieuse.

La porte d'entrée la plus fréquente est une plaie par écharde contaminée par de la terre ou du matériel végétal porteur de champignons.

Presque toutes les observations publiées rapportent en effet cette notion de traumatisme avec apparition des lésions dans des délais variables, au point d'inoculation.

En revanche, dans notre observation, l'anamnèse ne fournit pas de porte d'entrée évidente et d'autres cas sont décrits où l'on ne retrouve pas de traumatisme cutané initial (FUKUSHIRO) (45), (VENKATARAMAIAH) (100).

En 1959, BAQUERO (6) montre que les voies aériennes supérieures doivent être considérées comme des portes d'entrée possibles. Cet auteur obtient une culture de *Phialophora pedrosoi* à partir du liquide bronchique de quatre malades qu'il inocule à six malades, trois atteints de chromomycose, trois atteints d'une autre affection. Les lésions cutanées sont typiques avec preuve histologique et mycologique de la responsabilité de *Phialophora pedrosoi*.

TZAI et LU (98) évoquent la voie biliaire devant les résultats d'autopsie d'un malade atteint de chromomycose viscérale. Elle est en effet le seul organe dans cette observation ayant à la fois des lésions anciennes et une communication avec l'extérieur.

5°) L'hôte réceptif

a) Les plus exposées sont les agriculteurs et les forestiers travaillant au contact du bois.

Comme le soulignent BRYGOO et coll. (25), ainsi que COULANGES (37) c'est une "maladie des ruraux marchant pieds nus".

b) Le sexe :

L'affection se rencontre dans plus de 80% des cas chez l'homme. C. PEYROT sur 383 cas compte 341 hommes. Les mêmes pourcentages sont retrouvés par RAKOTOMAVO (87).

Cependant au Japon HARADA et coll. (48) ne retrouvent pas cette prépondérance masculine, le nombre de femmes atteintes est pratiquement égal à celui des hommes, et en Afrique du Sud BAYLES (8) compte 11 femmes sur les 19 cas qu'elle a observés.

c) L'âge :

L'âge moyen des sujets atteints se situe entre 40 et 60 ans.

Cependant, plusieurs observations ont été rapportées concernant des enfants. (MEAD) (69), (FUKUSHIRO) (45), (HUGUES) (52).

d) On ne note pas de prédominance raciale.

GENRE	Cladosporium Link ex Freis	Phialophora Medlar	Hormiscium Kunze ex Wallr
	- 50 espèces environ (260 in Saccardo) - <u>Cladosporium carrionii</u> Trejos 1954 Synonymes . Fonsecaea pedrosoi var. cladosporium . Fonsecaae cladosporium . Hormodendrum Sp. de Conant	8 espèces dans Ains Wortk 1961 Actuellement plus - Phialophora compacta (carion 1935) Binford et Heso 1944 Synonymes . Hormodendrum compactum . Fonsecaea compactum - <u>Phialophora verrucosa</u> Thaxter 1915 Synonymes . Cadophora americana . Phialophora macrospora . Fonsecaea verrucosa var. phialophorica - <u>Phialophora pedrosoi</u> (Brumpt 1922) Binford Hess 1944 Synonymes . Acrotheca pedrosoi . Hormodendrum pedrosoi . Hormodendrum algeriensis . Hormodendrum rossicum . Hormodendrum japonicum . Fonsecaea pedrosoi	<u>Hormiscium dermatitidis</u> Kano 1937 Synonymes . Fonsecaea dermatitidis . Hormodendrum dermatitidis . Phialophora dermatitidis

TABEAU N  I d'après C. PEYROT

C L I N I Q U E

1°) Le Mode de début

a) La localisation primitive de la maladie est presque toujours cutanée. Le plus souvent, on ne note aucun signe fonctionnel; les lésions ne sont pas douloureuses; quelques observations seulement relèvent un prurit (BORELLI) (19), (MORISON) (73), (NAKAMURA) (77). Aussi les délais d'évolution avant la première consultation sont très variables : de quelques semaines, à quelques années, voire plus de vingt ans, et le malade est rarement vu à ce stade.

La lésion initiale siège au point d'inoculation, deux fois sur trois au pied ou à la jambe, plus rarement au genou ou à la cuisse. Dans 20% des cas environ, la lésion intéresse le membre supérieur. Le tronc et la face sont rarement atteints, les localisations muqueuses exceptionnelles. Un cas d'atteinte de la cloison nasale a été rapporté par NAKAMURA en 1972 (77).

Cette lésion initiale se caractérise par une papule rosée squameuse, de quelques millimètres de diamètre qui peu à peu se transforme en un nodule saillant verruqueux. Ce nodule demeure stable pendant une période plus ou moins longue, puis il s'étend pour former une plaque violacée, infiltrée, en léger relief sur le plan cutané. Un bourrelet périphérique induré limite alors la lésion. BRYGOO (25) insiste sur la valeur diagnostique de la double participation dermoépidermique des lésions.

b) Exceptionnellement, la maladie débute par une symptomatologie viscérale isolée, sans atteinte cutanée.

TAKAHASHI (97) et TZAI (98) semblent être les seuls à avoir publié des cas certains de chromomycose à localisation viscérale d'emblée.

Le premier décrit une atteinte isolée des méninges, le second rapporte une atteinte diffuse du foie, du cerveau, des ganglions lymphatiques sans aucune lésion cutanée.

Les espèces responsables sont respectivement *Phialophora pedrosoi* et *Phialophora dermatitidis*.

2°) La phase d'état

a) La lésion

En quelques mois, la lésion élémentaire s'étend pour former un vaste placard érythémateux ou violacé, infiltré, surélevé, aux bords circinés.

Sa surface est alors hyperkératosique, squameuse, ou verruqueuse. Elle peut aussi s'ulcérer ou se couvrir de croûtes.

Parfois, le développement se fait sur un mode tumoral; la lésion prend un aspect papillomateux, végétant, en "chou-fleur" ou "framboesiforme" avec des "saillies dures grisâtres ou rouges mamelonnées, certaines pédiculées" (DEGOS) (39). Elles sont isolées ou confluentes, violacées fermes ou élastiques.

L'aspect est d'autant plus malin que la lésion est ulcérée ou saignotante.

L'ulcération n'est pas inhérente au processus pathologique, mais elle peut survenir à la suite de traumatisme ou de surinfection secondaire.

En effet très souvent la lésion se surinfecte; des abcès se forment qui se fistulisent à la peau laissant sourdre un pus fétide. L'aspect est alors très proche de celui des mycétomes.

b) Les signes fonctionnels

La lésion est indolore sauf en cas de surinfection ou de cancérisation secondaire. Le prurit est moins fréquent qu'au stade nodulaire.

c) Les signes généraux

Habituellement l'état général est bien conservé et le malade n'est pas infirme.

En revanche les localisations viscérales offrent un tableau clinique d'abcès et s'accompagnent toujours de fièvre, de baisse de l'état général.

d) Les signes physiques associés

Une hypertrophie ganglionnaire est souvent perceptible dans le territoire de drainage des lésions cutanées. Les adénopathies sont généralement, petites, dures, indolores.

Les examens histologiques ont montré qu'elles étaient plus souvent la traduction d'une inflammation réactionnelle banale (CAPLAN) (27) que d'un envahissement par le champignon.

Au cours de l'évolution peut apparaître un oedème voire même un éléphantiasis du membre atteint par blocage lymphatique due à la fibrose sous jacente.

Une atrophie musculaire est possible conséquence d'un blocage articulaire mais le plus souvent il n'existe pas d'atteinte musculaire évidente. CARRION (30) est le seul à avoir observé une atteinte des ongles.

e) Les examens paracliniques

FUKUSHIRO et coll. (45) et CAPLAN (27) notent une leucocytose à 10.000 et 15.000 G. B. avec polynucléose.

TAKAHASHI (97), BOLGERT (12) observent une eosinophilie. Dans le cas publié par BOLGERT elle diminue sous traitement par iodure de potassium.

SIVAKRISHNAIAH et coll. (91) notent une vitesse de sédimentation élevée.

De telles anomalies sont en fait rarement observées si l'atteinte cutanée est isolée, et le bilan biologique standard ne révèle habituellement rien de particulier.

Rarement les clichés radiologiques révèlent une ostéoporose ou une ostéoarthrite en réaction à une lésion cutanée (CARRION) (30).

3°) Formes cliniques

Certains auteurs ont tenté une classification des différents types lésionnels de cette affection si polymorphe.

a) en 1941 PARDO-COSTELLO et coll. (81) décrivent cinq types lésionnels :

- verruqueux ou papillomateux - le plus fréquent
- tuberculoïde
- syphiloïde lorsque les nodules sont petits groupés en une figure arciforme à extension serpiginieuse
- psoriasiforme
- cicatriciel et éléphantiasique lors de blocage lymphatique.

b) D'autres distinguent deux formes cliniques :

- 1 forme sèche verruqueuse
- 1 forme humide végétante

c) D'autres aspects cliniques ont encore été décrits : en particulier HADIDA et coll. (47) rapportent une observation dans laquelle les lésions cutanées en vespertillo sont comparables à celles d'un lupus érythémateux.

4°) Evolution

L'affection est chronique, lentement progressive. De nouveaux

nodules apparaissent au pourtour des plaques ou à distance, qui peuvent confluer; les lésions deviennent invalidantes, disgracieuses, repoussantes.

Quelques fois au sein des plaques, des plages déprimées, scléreuses, évoquent une ébauche de guérison spontanée comme dans notre observation.

Les lésions restent habituellement localisées à un même segment de membre, les lésions du membre inférieur se cantonnent en général à la jambe. Cependant les deux membres sont quelques fois atteints (27) (2) et il n'est pas rare d'observer des lésions disséminées.

En l'absence de traitement, le malade devient souvent impotent. La propagation des lésions se fait le plus souvent de proche en proche par autoinoculation lors du grattage. AZULAY et SERRUYA (3) rapportent une atteinte de la conjonctive en continuité avec des lésions faciales.

BAYLES (9) considère que chirurgie et biopsie peuvent avoir le même rôle traumatique et réactiver l'infection.

5°) Complications

5-1) Complications locales

a) La principale complication est la surinfection fréquente avec modification des lésions, écoulement de pus fétide et douleurs.

b) Des cas de dégénérescence maligne ont été rapportés par BAYLES (8) CAPLAN (27). Ce dernier constate la survenue de deux épithéliomas spino-cellulaires sur des lésions disséminées de la jambe et de la cuisse et s'étonne que la survenue de tels cancers relativement fréquents sur les foyers inflammatoires chroniques ne s'observent pas plus souvent dans le cas de chromomycose, l'aspect histologique habituel étant de plus celui d'une hyperplasie épidermique pseudoépithéliomateuse. Ces épithéliomas sont survenus sur des formes ulcérées.

5-2) Complications générales

Une dissémination lymphatique et hématogène est actuellement

reconnue possible par tous (AZULAY) (3), (BAYLES) (8), (CARRION) (30), (BALDI) (4).

Les prélèvements sanguins ont toujours été négatifs, mais la dissémination hémotogène est admise devant la multiplicité et l'étendue de certaines lésions, avec preuve mycologique de l'atteinte des différents tissus par une même espèce pathogène. TZAI et LU (98), FUKUSHIRO et coll. (45) En outre, BOLGERT et coll. (12) observent des lésions étagées sur un trajet lymphatique et DERBES et FRIEDMAN (40), TZAI et LU (98), BOPP (15) retrouvent l'agent pathogènes dans les ganglions lymphatiques. Cette invasion ganglionnaire est cependant relativement rare.

TZAI et LU (98), HARADA et coll. (49) décrivent des chromomycoses avec atteinte viscérale diffuse : ganglions, poumons, foie, reins, cerveau, sont envahis.

Plus nombreux sont les cas de métastases cérébrales. Une douzaine de cas sont actuellement rapportés et il semble exister un certain tropisme cérébral, les autres organes étant atteints chacun de façon encore plus exceptionnelle.

Au niveau viscéral la maladie offre un tableau clinique d'abcès ou de granulome.

DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif repose sur :

A - L'EXAMEN MICROSCOPIQUE

=====

1 - Dans les formes verruqueuses et psoriasiformes, le produit de raclage de la lésion additionné de 20% d'hydroxyde de potassium permet parfois de découvrir sur simple examen microscopique des spores à paroi brune et épaisse : les "cellules fumagoïdes" (99). PARDO COSTELLO et coll. (81) auraient même observé des ébauches de mycelium brun, septé, ramifié.

Le diagnostic ne peut cependant être affirmé sur de telles constatations. L'espèce pathogène ne peut être précisée sans culture.

2 - La biopsie d'un élément lésionnel avec ou sans coloration met généralement en évidence "les cellules fumagoïdes" "nécessaires et suffisantes" pour BRYGOO (24) pour porter le diagnostic de chromomycose. Les "cellules fumagoïdes" sont situées au sein de lésions dermoépidermiques peu spécifiques :

a) L'épiderme

Il est le siège d'une hyperplasie pseudo-épithéliomateuse importante. Elle associe :

- une papillomatose : les crêtes épidermiques longues et fines s'enfoncent profondément dans le derme;

- une hyperacanthose

- une hyperkératose parakératosique "plus importante que celle de la blastomycose nord américaine avec même formation de véritables kystes

kératiniques" (4).

Il n'existe aucun signe histologique de malignité. Des polynucléaires, des cellules géantes de type Langhans, des histiocytes, des lymphocytes font parfois issue du derme et cette exocytose peut entraîner la formation de microabcès intraépithéliaux (3). PARDO COSTELLO et coll. (81), BRYGOO et coll. (24) notent la présence occasionnelle de "cellules fumagoïdes" entre les cellules malpighiennes.

b) Le derme superficiel et moyen

Il est envahi par un infiltrat granulomateux important constitué de plasmocytes, de cellules épithélioïdes, de cellules géantes à type de cellules à corps étranger, d'histiocytes, de polynucléaires neutrophiles; plus rares sont les polynucléaires éosinophiles. BALDI et coll. (4) observent la présence de vaisseaux néoformés.

Cet infiltrat s'organise en nodules folliculaires d'aspect tuberculoïde : une zone centrale de polynucléaires neutrophiles s'entoure de cellules épithélioïdes distribuées en deux ou trois strates avec quelques rares cellules géantes de type LANGHANS.

Cet aspect correspond en fait à des lésions récentes. Dans les lésions plus anciennes, les nodules folliculaires sont constitués en majorité de cellules "réticulo-endothéliales" et de cellules géantes qui forment de véritables "nids" avec très peu de polynucléaires neutrophiles au centre.

Au cours de l'évolution, des foyers de nécrose peuvent survenir au sein de l'infiltrat (98), une réaction fibroconjonctive se constitue dans le derme profond, rarement atteint par le processus inflammatoire, ne présentant le plus souvent que de modestes infiltrats lymphoplasmocytaires (87).

Sous traitement, parfois spontanément, les lésions cicatrisent : l'épiderme devient atrophique, la fibrose envahit le derme tandis que l'infiltrat régresse (LOPES et coll.) (61). Récemment BALDI et coll. (4) remarquent qu'à l'extérieur des nodules granulomateux où domine l'infiltrat histioplasmocytaire apparaissent grâce au GIEMSA de nombreux mastocytes. Or ces granulomes n'évoluent jamais vers de grosses collections purulentes comme

dans la sporothrichose et ne donnent pas lieu à des trajets fistuleux avec écoulement de pus comme dans l'actinomycose.

Ils concluent à un équilibre dynamique entre une évolution inflammatoire aiguë et une évolution chronique granulomateuse dans lequel (représentant les travaux de CAMERON) les mastocytes auraient un rôle de premier plan.

c) L'agent pathogène

Les lésions dermoépidermiques décrites sont loin d'être spécifiques et le diagnostic ne peut être évoqué en l'absence de spores sur les coupes histologiques; celles-ci devront donc être soigneusement recherchées, plusieurs biopsies s'imposent au moindre doute surtout en zone d'endémie (BRYGOO) (25); (COULANGES) (37).

En fait, dans la majorité des cas, le parasite est découvert à l'histologie sous sa forme de résistance *in vivo* que représentent les spores.

Ce sont de petits corps arrondis ou ovoïdes de 8 à 15 μ de diamètre. Leur paroi est épaisse. Elle peut être observée à l'examen microscopique sans coloration. Elle apparaît alors de couleur brune, caractéristique, allant de l'ocre au vert olive, d'aspect rigide. Elle est particulièrement bien mise en évidence par la coloration de HOTCHKISS-MAC MANUS à l'acide périodique Shiff et par l'imprégnation argentique selon la méthode de GOMERI GROCOTT avec laquelle elle apparaît noire et brillante (DROUHET et SEGRETAINE) (41).

Souvent il semble exister un double contour. La microscopie électronique confirme ce caractère épais entouré d'une substance dense irrégulière contenant de nombreux corpuscules vésiculaires (RAKOTOMAVO) (87).

Isolés, en chaîne, ou groupés en petits amas, ces organites ont un aspect de coques vidées de leur contenu. Le noyau cellulaire est en effet peu visible, mais il est affirmé par la microscopie électronique qui met parfois en évidence des cellules plurinucléées. Il semble exister un nucléole (87).

Comme l'a montré LANGERON (58), ces spores se reproduisent par division et non par bourgeonnement, ce qui explique leur aspect parfois segmenté en deux ou trois éléments par la formation d'une "cloison équatoriale" à l'intérieur de la cellule.

Elles peuvent donner naissance à une ébauche de mycelium filamenteux, pigmenté, cependant les hyphes sont rarement visibles.

Les cellules fumagoïdes sont trouvées à l'intérieur des cellules géantes ou demeurent libres dans le tissu dermique.

Il est rare de les mettre en évidence dans l'épiderme. AZULAY et SERRUYA (3) seuls rapportent l'atteinte de l'hypoderme.

Ainsi leurs caractères morphologiques, en particulier leur teinte et leur taille, orientent le diagnostic. Cependant, la cladosporiose est une entité actuellement bien différenciée dont l'agent pathogène se présente également sous forme de spores et d'hyphes pigmentées et il existe dans la nature de nombreux champignons saprophytes de teinte brune du genre *Cladosporium*.

L'espèce pathogène ne peut être affirmée sur un simple examen histologique c'est pourquoi les cultures sont indispensables avec étude macroscopique et microscopique des colonies (99).

B - LES CULTURES

=====

1°) Le milieu de culture

L'isolement du champignon responsable à partir d'un prélèvement portant sur une zone active de la lésion est souvent réalisable. BRYGOO et SEGRETAINE (25) ont obtenu des résultats positifs dans plus de 70%.

La situation généralement profonde de l'agent pathogène dans les lésions est peu favorable à un isolement à partir des squames ou du pus. La biopsie a donc là encore une place importante. Lavée et broyée stérilement, elle pourra être ensuiteensemencée.

Si transport il y a, il devra être effectué dans un sérum isotonique additionné de 20.000 unités de Pénicilline et de 50 mg/ml de Streptomycine.

Différents milieux de culture ont été préconisés moût de bière gélosé, gelose de SABOURAUD maltosée, gelose peptone sans sucre (SEGRETAIN) (41) ou encore SABOURAUD glucosé à 2% (VOLLUM) (101), milieu de CZAPECK, patate, carotte (PARDO COSTELLO) (81).

En fait, le milieu le plus favorable est le milieu gélosé simple de SABOURAUD-LANGERON glucosé à 2% : COULANGES (37) suggère l'addition à ce milieu de cycloheximide, de nystatine ou d'antibiotiques à large spectre pour éviter le développement de microbes ou de moisissures concurrents des souches pathogènes.

DROUHET et SEGRETAIN (41) préconisent dans le même but l'addition d'actidione et de chloramphenicol.

Il est cependant conseillé de toujours pratiquer en plus, des cultures sur SABOURAUD avec chloramphenicol sans actidione, pour ne pas gêner le développement de souches pathogènes qui seraient sensibles à l'actidione.

Plusieurs ensemencements sont réalisés, placés à la température de la pièce, à 30° et à 37°C.

Le développement des colonies plus ou moins rapide obligent à garder les cultures au moins huit semaines avant de considérer la culture comme négative.

2°) Description des genres et espèces pathogènes

Les champignons responsables de la chromomycose appartiennent à la série des DEMATIIEES, caractérisée par un pigment brun vert fuligineux.

Ce sont des champignons à thalle filamenteux qui ne se reproduisent que par des conidies. Les traités de mycologies (34) (99) ne décrivent pas de formes à fructification parfaite. L'insuffisance des milieux de culture en est probablement la raison.

L'identification mycologique est impossible à l'examen direct étant donné l'existence dans la nature de nombreux champignons noirs saprophytes, et le seul aspect macroscopique ne peut préciser l'espèce pathogène. Une étude microscopique des différents modes de fructification de l'agent pathogène est donc indispensable.

En effet les DEMATIEES associent pour se reproduire différents types de fructification en proportions variables permettant ainsi leur identification.

2-1 - Les différents modes de fructification

a) Le genre Cladosporium

Décrit par LINK en 1866, il réunit actuellement dans un genre unique les anciens genres *Torula*, *Hormodendrum*, *Cladosporium*.

Les conidies se forment à l'extrémité d'un article renflé terminal ou latéral du filament mycelien.

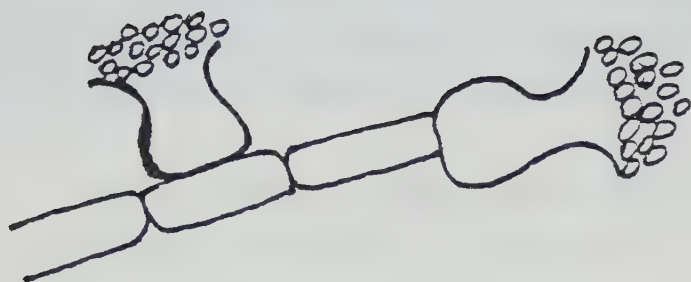
A ce niveau sont produites deux ou trois conidies ovales reliées entre elles par des "disjoncteurs" plus ou moins apparents. Ces conidies se divisent secondairement à leurs poles distaux pour donner des chainettes de spores. La spore la plus jeune est à l'extrémité distale. Les chaînettes de spores prennent ainsi un aspect ramifié, en chapelet, caractéristique des formes *Cladosporium*. Les spores mesurent 3 à 6 μ de long sur 1,5 à 3 μ de large. Elles sont brunes olivâtres. Quand les chaines sont dissociées, elles gardent la trace de leur zone d'attache sous forme de cercles noirâtres.

b) Le genre Acrotheca

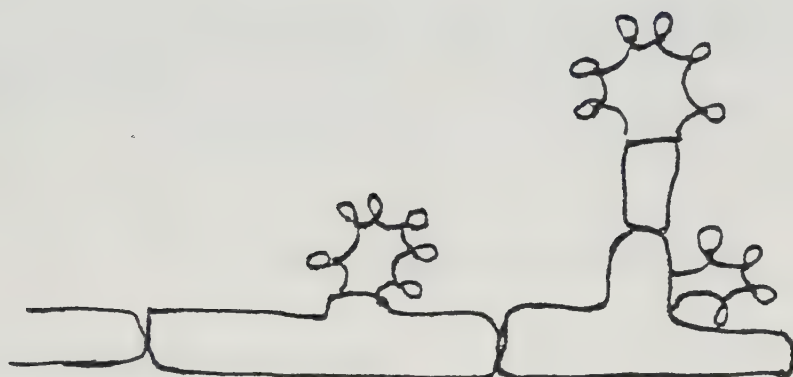
Les conidies se forment le long des conidiophores irréguliers renflés en massue. Le conidiophore est formé par l'extrémité terminale d'un filament peu différencié. Les conidies réparties sur toute sa surface sont brunes ou noires, ovales, isolées : c'est la fructification en manchon.

Leur taille varie de 4 à 5 μ de long sur 2,5 à 3,5 μ de large.

Après la chute des spores, l'extrémité du conidiophore est



genre Phialophora



genre Acrotheca



genre Cladosporium

couverte de fines proeminences sur lesquelles elles étaient attachées.

Parfois, les spores sont le point de départ d'une chaînette selon une fructification du type Cladosporium.

c) Le genre Phialophora

Le conidiophore alors appelé phialide a un aspect très particulier "en forme de bouteille à large col évasé, à disposition latérale ou en éventail terminal sur le mycelium" (COUDERT) (34).

Les conidies se forment comme une bulle à l'extrémité du col de la phialide. Elles apparaissent, "soit groupées en amas dans une substance mucilagineuse dans l'évasement de la phialide, soit directement insérées sur le mycelium, en amas ou en manchons, soit en chaînettes moniliformes" (34).

Les spores sont ovales, allongées de 1,5 à 4 μ de long peu pigmentées.

2-2 - Les agents de la chromomycose

a) Phialophora verrucosa (syn: Fonsecaea verrucosa)

Isolé par MEDLAR en 1915 il est peu fréquent, retrouvé surtout sur le continent américain et à Alger.

Sa culture est facile à 20°C en utilisant les milieux habituels. Sa température maximale de pousse se situe entre 35 et 37°C.

Macroscopiquement :

" Colonies d'abord blanches, isolées, confluant bientôt en une masse brun noire, à reflets olivâtres, en dôme très aplati" dont la surface est sillonnée de plis radiés avec un aspect parfois "zoné" de la colonie.

"Les bords sont festonnés ou réguliers. Un duvet brun verdâtre part du centre de la culture. Le pigment diffuse en partie dans le milieu". (34).

Microscopiquement :

On observe un "mycelium rectiligne, en faisceaux, ou onduleux, septé ramifié de 1,1 à 3 μ de large; les chlamydospores rondes sphériques, à paroi épaisse de 8 à 12 μ sont parfois septées en deux à quatre loges analogues aux cellules fumagoïdes.

Les spores ou conidies ovoïdes de 2 μ sur 4 à 6 μ jaunes puis brunes sont agglutinées en masses de 4 à 20 éléments, par une substance visqueuse sur l'entonnoir terminal de phialides en bouteille à large col, à corps ovoïde de 3 à 4 μ de large sur 4 à 7 μ de long". COUDERT (34).

Ainsi la fructification de cette espèce se fait selon le type *Phialophora* typique pratiquement exclusif.

b) *Phialophora pedrosoi* (Syn : *Fonsecaea pedrosoi*, *Hormodendrum pedrosoi*.)

Isolé par BRUMPT en 1922, il est l'agent pathogène le plus cosmopolite isolé neuf fois sur dix dans les zones tempérées et dans les zones humides à l'intérieur des zones torrides (18).

Sa culture est facile sur milieux habituels à 25°C mais son développement est lent. Pour BORELLI(18) sa température optimale de pousse se situe entre 30 et 37°C, sa température maximale entre 38 et 39°C.

Macroscopiquement :

colonies noires, compactes, adhérentes, analogues à celles de *Phialophora verrucosa*.

Microscopiquement :

"Le mycelium est bien développé de 2,4 à 3,2 μ de large, cloisonné en articles de 17 à 24 μ .

Les conidies naissent soit sur des conidiophores latéraux ou terminaux en bouquets, mais restant disposés en chainettes pouvant à leur tour bourgeonner des chainettes latérales de 1er et 2ème ordre. Elles mesurent de 3 à 6 μ de long sur 1,5 à 3 μ de large; noir - olive elles sont

séparées par des disjoncteurs épais.

Soit elles naissent directement sur le mycelium, terminales ou latérales de 5 à 8 μ de long sur 3 à 6 μ de large". (COUDERT) (34).

Les phialides typiques sont rares; le type de fructification Cladosporium est abondamment représenté, le type Acrotheca beaucoup moins.

CARRION et SILVA-HUTNER (29), pensent donc que le classement de l'espece pedrosoi dans le genre Phialophora est inacceptable et préfèrent lui attribuer le genre Fonsecaea conçu pour admettre sa fructification hétérogène.

3°) *Phialophora Compacta* (Anciennement *Hormodendrum compactum*

Syn : *Fonsecae compacta*)

Isolé par CARRION en 1935 à PORTO RICO il est relativement rare.

Sa culture est facile, mais remarquable. par sa lenteur de développement (99) : "15 à 25 mm de diamètre en six semaines" (COUDERT) (34).

Macroscopiquement :

Colonie d'aspect pauvre, analogue à celle de *Phialophora verrucosa* mais couverte d'un duvet ambré, fond de couleur brun - olive.

Microscopiquement :

" Mycelium allongé de 2,5 à 5,2 μ de large, ramifié, couleur vert olive. Les conidies de 1,5 à 2 μ de large sur 3 μ de long forment des masses compactes de longues chaînes ramifiées partant de conidiophores latéraux ou terminaux. Les conidiophores présentent rarement l'aspect de ceux du type *Phialophora* mesurant alors 7 à 12 μ sur 3 à 4 μ avec des conidies de 1,5 à 3 μ ovales lisses à paroi mince, de couleur vert brillant" (COUDERT) (34).

" La sporulation de type *Hormodendrum* est la plus fréquente; le type *Acrotheca* est peu abondant, le type *Phialophora* assez rare"

(VANBRUSEGHEM) (99).

4°) *Phialophora dermatitidis*

Syn : *Hormodendrum dermatitidis*

Hormodendrum japonicum

Fonsecaea dermatitidis)

En 1937, TAKAYASHI isole cette espèce au JAPON où elle semble particulièrement fréquente.

TZAI et LU en 1966 décrivent dans un cas de chromomycose généralisée l'aspect microscopique des cultures : les types de fructification les plus représentés sont *Hormodendrum* et *Acrotheca*. Il n'existe pas sur ces cultures de conidiophore en forme de gourde. (98)

Ces mêmes auteurs notent une affinité (de cette espèce particulière) pour les muqueuses. Sur quatre observations dues à *Phialophora dermatitidis* deux auraient eu des lésions sur la muqueuse buccale.

5°) *Cladosporium carrionii*

Isolé par TREJOS en 1954, il est fort répandu en Amérique du Sud, Australie et à Madagascar.

C'est la seule espèce responsable de chromomycose dans les zones sèches et semi désertiques.

Sa culture facile nécessite cependant cinq à six semaines. Sa température optimale de pousse se situe entre 35 et 37°C (BORELLI) (18).

Macroscopiquement :

Colonies noirâtres parfois violacées. Au verso, on observe parfois la pénétration d'hyphes dans la gelose (99).

Microscopiquement :

"hyphes à paroi foncée de 1,5 à 2,5 μ . Fruclification de type Hormodendrum longues, comprenant surtout des spores en chainettes peu ramifiées, spores de 4,5 à 5 μ de diamètre". (99).

C - LES AUTRES MOYENS DE DIAGNOSTIC PLUS RAREMENT UTILISES

=====

1°) L'Immunofluorescence indirecte

La recherche d'anticorps antifongiques circulants est proposée depuis 1970 par COULANGES, MAYOUX et BRYGOO (36) :

a) L'antigène est obtenu à partir de deux souches : *Phialophora pedrosoi* et *Cladosporium carrionii*. Ces souches sont isolées sur SABOURAUD additionné d'actidione et de chloramphenicol. Elles sont repiquées mensuellement sur ce milieu ainsi qu'en eau peptonée. La couche superficielle de la culture est prélevée, broyée, centrifugée, lavée trois fois au tampon PBS.

b) Les conjugués utilisés proviennent de l'Institut Pasteur de Paris. Ils sont employés dilués au 1/50ème.

c) La réaction

Deux lames de verre sont gravées de deux cercles de un centimètre de diamètre. Un antigène est placé dans chaque cercle; on rajoute trois gouttes de sérum de part et d'autre et 2 gouttes de conjugué antispécifique dilué au 1/50ème.

Les sérums à tester sont dilués du 1/8è au 1/512è.

d) La lecture

Elle se fait à l'aide d'un microscope standart de ZEISS avec ultra condensateur pour fond noir.

e) Les résultats

. Sur 20 sérums de malade chez qui la chromomycose était affirmée par biopsie, une coloration a été obtenue pour des dilutions du 1/32ème au 1/512ème chez tous les malades en immunofluorescence simple et après coloration au bleu d'EVANS à 1/1000.

. Sur 36 sérums témoins, la coloration n'a pu être obtenue que jusqu'à la dilution au 1/32ème avec *Phialophora pedrosoi* et 1/16ème avec *Cladosporium carrionii*.

On peut donc conclure que le diagnostic de chromomycose à *Phialophora pedrosoi* est probable quand une coloration est obtenue pour une dilution au 1/64ème et certain au delà. Une chromomycose à *Cladosporium carrionii* est probable pour une dilution au 1/32ème, certaine au 1/64ème.

Etant donné ces résultats, bien qu'une parenté antigénique existe entre ces deux espèces pathogènes, il vaut mieux utiliser de préférence *Phialophora pedrosoi* comme antigène.

BUCKLAY et MURRAY (26) en 1966 montrent que *Phialophora compacta* est étroitement apparenté à *Phialophora pedrosoi* mais que *Phialophora verrucosa* en est plus éloigné.

Pour VOLLUM (101) le titre des anticorps précipitants et fixant le complément serait parallèle à la sévérité de l'affection et diminuerait avec le traitement.

2°) L'intradermoréaction

BAQUERO (5) en 1959 pratique sur dix malades dont la biopsie a confirmé le diagnostic, une intradermoréaction avec de l'extrait aqueux de culture de *Phialophora pedrosoi* chauffés à 120°C. Elle est positive chez tous les malades, négative chez cent témoins citadins et positive cinq fois chez vingt témoins ruraux.

DE FEO et HABER (38), FUKUSHIRO et coll. (45) rapportent également dans leurs observations, les résultats positifs de l'intradermoréaction avec souche de *Phialophora pedrosoi*.

3°) Les propriétés biochimiques

COULANGES (37) soulignent que la vitesse de croissance des différentes cultures est beaucoup plus rapide pour les espèces saprophytes que pour les espèces pathogènes.

Il rappelle en outre que les agents de la chromomycose utilisent l'urée et hydrolysent la thyrosine et que seules les espèces saprophytes ont une action sur la gélatine.

TSAI et LU (98) montrent que les tests de fermentation aux sucres sont positifs.

4°) Le pouvoir pathogène expérimental

Il est peu important car la maladie ne se transmet que difficilement aux animaux.

COULANGES et coll. (35) préconisent l'inoculation de la voute plantaire des souris selon la technique de SHEPARD par voie intradermique.

Les lésions histopathologiques sont superposables à celles de la maladie humaine. On retrouve le parasite sous la forme de cellules fuma-poïdes. Ces lésions facilement observables permettent le diagnostic de la maladie à partir d'un matériel pauvre en agent responsable, et permettent également d'étudier in vivo les actions thérapeutiques de divers produits. On ne note pas d'extension locale ni de généralisation.

Par contre, l'inoculation intracérébrale entraîne un envahissement de la peau, des muscles, des méninges, de l'encéphale, alors que les inoculations intraveineuse, intrapéritonéale et nasale, n'entraînent pas de lésions histologiques au niveau du poumon, du foie ou de la rate. Il existe donc un neurotropisme, élément important de diagnostic pour COULANGES (35).

L'inoculation aux lapins et aux cobayes n'entraîne aucune lésion cutanée; chez le lapin seulement on observe une élévation passagère des anticorps.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A - CLINIQUE

=====

En dehors des zones tropicales et subtropicales le diagnostic de chromomycose est rarement évoqué avant l'examen histologique. La maladie est généralement confondue avec :

1°) Une tuberculose cutanée, verruqueuse ou végétante, HARADA et coll. au Japon notent que sur cinq patients atteints de chromomycose, trois ont déjà été traités pour tuberculose cutanée (48).

2°) Une lèpre tuberculoïde

Ce diagnostic est surtout discuté en Inde et à Madagascar.

3°) Une syphilis tertiaire

Les syphilides papuleuses ou papulo squameuses, papillomateuses et végétantes plus ou moins ulcérées ont cependant une localisation habituellement différente : elles siègent de préférence dans les plis, à la face et au thorax.

Une sérologie syphilitique complète doit toutefois toujours être pratiquée.

4°) Un épithélioma spino cellulaire

Plus souvent unique, il siège rarement au pied ou à la jambe.

5°) Un granulome moníliasique

6°) Une leishmaniose forestière

Cette affection évoquée en Amérique du Sud comporte plus fréquemment une atteinte muqueuse.

7°) Un pian

Cette autre treponematoïse sera suspectée systématiquement dans les pays tropicaux. Elle sévit de même en zone rurale et forestière. La lésion initiale est identique : papule qui se transforme en un pianome framboesiforme ou ulcère papillomateux. Au stade secondaire, les pianides, papules sèches kératosiques peuvent se confondre avec des lésions de chromomycose, mais elles disparaissent souvent spontanément. Quant aux pianomes framboesiformes, papillomateux plus exubérants en macarons, ils ont également une évolution régressive en quelques mois, mais des poussées ultérieures peuvent survenir. La positivité des réactions sérologiques de la syphilis et la découverte du treponème permettront d'éliminer la chromomycose.

8°) Un mycétome ou pied de "MADURA"

Il s'agit d'une tumeur inflammatoire du pied qui peu à peu devient énorme, déformé, bosselé, parsemé de fistules qui laissent écouler un pus huileux contenant des grains jaunes, rouges ou noirs dont la culture fait le diagnostic de l'Actinomyces ou du Maduromyces responsable.

9°) D'autres mycoses végétantes

a) La blastomycose sud-américaine ou paracoccidioïdomycose : cette affection sévit dans les pays tropicaux de l'Amérique du Sud. Son évolution est différente : les lésions végétantes et kératosiques sont secondaires à une atteinte muqueuse ou à la fistulisation d'un ganglion. Les manifestations viscérales sont fréquentes.

b) La blastomycose nord-américaine : la maladie de GILCHRIST sévit uniquement aux Etats-Unis et au Canada. Dans sa forme cutanée, elle peut se présenter sous forme d'un placard papillomateux et végétant dont la pression fait soudre du pus.

c) La coccidioïdomycose cutanée primitive : les lésions ont le même aspect clinique que les lésions de chromomycose, mais l'évolution est généralement plus bénigne. Une cicatrice déprimée indélébile est le mode habituel de guérison qui survient le plus souvent spontanément.

10°) Avec CARRION (30), on différencie la chromomycose de deux affections que certains considèrent comme des formes cliniques.

a) La cladosporiose ou encéphalomyose : l'atteinte primaire est généralement cérébrale; l'atteinte cutanée est rare. *Cladosporium trichoïdes*, champignon responsable de l'affection, possède des propriétés biologiques différentes de celles des champignons responsables de la chromomycose.

b) Les sporotrichoses et plus particulièrement les hypodermomycoses à *Sporotrichum Gougeroti* que certains considèrent comme une forme kystique de chromomycose dont les agents pathogènes ont en fait des propriétés biologiques différentes.

11°) De nombreuses autres dermatoses

Envisagées devant telle ou telle forme clinique, de nombreuses affections peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel : la maladie de KAPOSI, la maladie de BOWEN, le psoriasis, les pyodermites végétantes, la sarcoïdose, le dermatofibrosarcome de DARIER.- FERAND.

B - HISTOLOGIQUE

Les lésions cutanées ou viscérales trop peu spécifiques ne peuvent permettre un diagnostic sans l'aide de l'histologie.

Cependant, même après examen en microscopie optique, la chromomycose peut parfois ne pas être diagnostiquée du fait de l'absence du champignon sur les coupes histologiques. On discute alors une tuberculose, une sarcoïdose, un épithélioma spinocellulaire, une lèpre tuberculoïde.

Aussi, les cultures avec examen macroscopique et microscopique doivent-elles être systématiques, d'autant qu'elles seules préciseront l'espèce pathogène.

- oOo -

T R A I T E M E N T

A - INTRODUCTION

=====

De nombreuses thérapeutiques ont été tentées, aucune n'étant réellement efficace dans la lutte contre cette affection d'évolution spontanée lente, mais inexorable vers des lésions repoussantes, plus ou moins invalidantes.

BREILLOUT en 1974 (20) écrit : "Il faut s'acharner à diagnostiquer tôt la maladie : c'est alors que la chirurgie pourra donner satisfaction et évitera les infirmités qu'occasionne cette affection". Il juge trop précoces les bons résultats de la 5 fluorocytosine pour conclure à une efficacité valable ou non.

Certains traitements ont été proposés par analogie avec d'autres dermatoses. Ainsi BOLGERT et coll. (12) tente l'administration d'isoniazide en comparant les lésions à celles d'un lupus tuberculeux et CAPRON et coll. (28) teste la griseofulvine en parallèle avec les mycoses superficielles.

D'autres produits ont d'abord été testés in vitro :

- A l'Institut Pasteur de Madagascar DODIN et MOREAU (59) réalisent des essais avec le diméthyl-dithiocarbamate de zinc sur souches de *Phialophora pedrosoi*.

- DE OLIVEIRA et coll. (79) testent sans succès le thiabendazole, par contre la 5 fluorocytosine se révèle active in vitro.

Des critères de guérison ont été établis au congrès international de Johannesburg en 1970. Il s'agit d'une part de l'absence de parasite sur trois coupes histologiques successives à un mois d'intervalle tandis que les cellules géantes sont remplacées par des histiocytes de la fibrose et que l'épiderme s'atrophie; d'autre part, de la négativation de trois cultures successives également à un mois d'intervalle.

Ces critères permettent à LOPES et coll. (61) de classer ainsi les malades en quatre catégories.

1) Echec

- Quand persistance des lésions même améliorées
- Présence de cellules fongiques à l'histologie et à l'examen mycologique
- Résistance du champignon in vitro.

2) Bonne amélioration quand :

- Disparition des lésions et du prurit
- Régression des lésions verruqueuses et guérison des ulcérations
- Présence d'un granulome avec ou sans cellules fongiques sur deux biopsies consécutives
- Sensibilité in vitro du champignon
- Présence du champignon sur les examens suivants.

3) Très bonne amélioration

- Guérison clinique
- Granulome ou fibrose sur au moins trois biopsies consécutives
- 3 trois cultures consécutives négatives

- Mais pas de surveillance plus de 3 mois.

4) Guérison

- Quand les mêmes conditions sont réunies avec un recul de plus de trois mois.

Pour juger les différents traitements proposés, il faudrait pouvoir classer ainsi tous les résultats obtenus.

Malheureusement, le niveau de vie, les équipements sanitaires permettent rarement de suivre les malades d'une telle façon et si COULANGES (37) préconise un recul de trois ans pour contrôler l'absence de récurrences cliniques, il est exceptionnel qu'un tel recul nous soit offert. Aussi devons-nous souvent nous contenter des termes suivants : échec, amélioration, guérison clinique, guérison, ce dernier étant employé quand la guérison clinique a pu être confirmée par des cultures négatives et une absence de cellules fumagoïdes à l'histologie.

En outre, les observations ne rapportent pas toujours l'espèce pathogène responsable de l'affection. Trop d'auteurs se contentent de corps bruns à l'histologie pour affirmer le diagnostic et il est difficile de conclure si un traitement est actif de façon générale ou seulement sur certaines espèces.

B - LE PASSE

=====

1) Les métaux : arsenic, mercure, or, bismuth ont été employés sans que l'on ait de preuve de leur efficacité.

2) Les iodures : PARDO-COSTELLO et coll. (81) n'ont obtenu aucune amélioration des lésions par l'administration orale d'iodure de sodium ou de potassium, et l'administration intraveineuse d'iodure de sodium fut aussi un échec.

BOLGERT et coll. (12), AL HAMDANI et coll. (2) ont également montré le peu de succès l'iodure de potassium.

3) Les agents physiques :

- L'ionophorèse au sulfate de cuivre a été délaissée en raison de son inefficacité.
 - La radiothérapie à la dose de 600 à 1200 rds. filtrés sur 1 à 2 mm d'aluminium selon la technique proposée par PARDO-COSTELLO et coll. (81) doit être réservée aux lésions superficielles et peu nombreuses; les récurrences sont fréquentes sur les zones irradiées.
- MEAD (69) aurait obtenu une guérison clinique sur des lésions évoluant depuis trois ans.
- CONTI-DIAZ et coll. (31) notent une amélioration clinique de lésions évoluant depuis plus de vingt ans, chez un malade traité par des séances d'infra-rouges. BORELLI (18) considère que la température de l'hôte a un rôle évident dans la pathologie des mycoses profondes, aussi associe-t-il régulièrement une thermothérapie aux autres traitements plus conventionnels de la chromomycose.

4) CAPRON et coll. (28) montrent l'échec de la griseofulvine dans quatre cas traités pendant trois semaines.

5) L'isoniazide

BOLGERT et coll. (13) obtiennent une guérison en l'employant à la dose de 250 mg par jour environ associé à l'iodure de potassium.

NAGARKATTI et coll. (76) notent également une guérison clinique par ce traitement.

6) DODIN et MOREAU (59) obtiennent un effet fongistatique in vitro à 100% avec le diméthyl diothiocarbonate de zinc à la concentration des 200 µg/ml.

LE QUELLEC (59) l'associe à la chirurgie en poudrage au 1er et 5ème jour après l'excision. Les résultats sont satisfaisants avec un recul

de 1 an, mais on ne peut faire la part de la chirurgie ou du traitement médical.

7) La vitamine D2

En 1970 ACEVES ORTEGA (1) d'après l'observation de 26 cas constate que les meilleurs résultats thérapeutiques ont été obtenu avec la vitamine D2 seul ou associée à l'isoniazide.

8) Les sulfamides

Leur emploi fut toujours un échec (81) (1).

C - LES THERAPEUTIQUES D'ACTUALITE =====

1) Le thiabendazole (ou MINTEZOL)

a) Les études in vitro

En 1966, BLANCK et REBELL (11) constatent que les pousses des espèces pathogènes sont inhibées par une concentration de 0,75 µg/ml alors qu'à cette même époque DE OLIVEIRA et coll. (79) ne notent aucun effet fongistatique du produit sur *Phialophora pedrosoi*.

b) Posologie

. par voie buccale

SOLANO (92) emploie la dose empirique de 2 g par jour, car des effets toxiques sont observés avec 3 g.

BAYLES (8) conseille la dose de 25 mg/kg par jour, les effets secondaires s'étant manifestés à partir de 50 mg/kg par jour. Les comprimés, répartis entre les différents repas sont administrés à la fin de ceux-ci. Ils doivent être croqués pour une meilleure absorption.

. localement

Des préparations à 2% de thiabendazole peuvent être utilisées.

c) Les essais thérapeutiques

En 1966, SOLANO (92) obtient quelques résultats encourageants. Ce dernier observe trois guérisons cliniques et mycologiques sur 14 malades traités.

En 1971 BAYLES (8) traite également 14 cas par voie orale associant parfois la chirurgie ou le thiabendazole en applications locales. Tous les malades ont été améliorés en moins de trois mois; les cultures se sont négativées chez six d'entre eux, mais ils n'ont pas été suivis plus longtemps. Il semble que le traitement local accélère l'amélioration clinique. Les durées des traitements varient de 3 à 22 mois.

En 1972, HERNANDEZ et PEREZ (51) reprenant 50 observations de malades traités par voie orale et par voie locale jugent équivoques les résultats obtenus par ces traitements. Traitant personnellement neuf malades par applications intralésionnelles, ils notent une amélioration puis une aggravation chez quatre d'entre eux. Il conseille une meilleure voie d'administration et l'association à d'autres produits.

d) Les effets secondaires

Toutes les semaines pendant le traitement doivent être contrôlées numération formule, bilirubine, transaminases, créatinine.

A la dose de 3 g/jour par voie orale BAYLES (8) et SOLANO (92) notent des nausées, des vomissements, des maux de tête, une anorexie.

A la dose empirique de 2 g/jour SOLANO (92) observe une très bonne tolérance du produit sans altération des fonctions hépatique ou rénale. Dans son étude sur 14 malades traités à la dose de 25 mg/Kg/jour BAYLES (8) observe dans quatre cas une augmentation de la bilirubine et des transaminases avec retour à la normale par un traitement discontinu. Un décès est survenu après 5 mois de traitement dans un tableau d'ictère d'étiologie inconnue.

TABLEAU N° II - Résultats obtenus par SOLANO dans le traitement de la chromomycose par le thiabendazole

Durée d'évolution	Durée Traitement en jours	Dose totale g	Topographie	Métastases Viscérales	Traitements associés	Effets secondaires	Résultats	Recul	Espèce Pathogène
8 ans	320	960	Pied-aïne	0	0	0	amélioration	10 mois	P. ped
30 ans	180	540	Pied-jambe	0	0	0	amélioration	6 mois	?
10 ans	50	150	Pied	0	0	0	amélioration	2 mois 1/2	?
32 ans	140	420	Pied-jambe cuisse	0	0	0	guérison	7 mois 1/2	?
15 ans	120	360	Pied-jambe	0	0	0	guérison	1 an	P. ped.
10 ans	42	84	Main	0	0	0	amélioration	2 mois	?
35 ans	210	500	Jambe-cuisse	0	amputation	0	échec	7 mois	?
9 ans	210	420	Pied-Jambe	0	0	0	guérison	7 mois	P. ped
7 ans	90	180	Jambe	0	0	0	amélioration	3 mois	P. ped
8 ans	180	360	Pied-Jambe	0	0	0	amélioration	6 mois	P. ped
30 ans	120	240	Main-bras	0	0	0	amélioration	4 mois	?
7 ans	210	420	Jambe	0	0	0	amélioration	7 mois	P. ped
5 ans	90	180	Main	0	0	0	amélioration	3 mois	?
30 ans	180	360	Jambe	0	0	0	Echec	6 mois	?

2) L'amphotéricine B (ou FUNGIZONE)

a) Les études in vitro

En 1955 elle est isolée par GOLD qui montre son action antifongique à la concentration minimale de 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (102).

b) Posologie

Cette concentration de 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ est irréalisable par voie parentérale en raison de la toxicité du produit. TZAI et LU (98) avec de très petites doses ont obtenu des effets secondaires intolérables lors de l'administration par voie intraveineuse.

COSTELLO et coll. (33), DE FEO et coll. (38), WHITHING et coll. (102) conseillent de l'utiliser localement à la dose de 5 ml par millilitre d'eau stérile ou de procaïne à 2%.

c) Les essais thérapeutiques

c-1 : l'amphotéricine B a été largement utilisée par voie locale :

En 1959, COSTELLO et coll. (33) constatent une guérison clinique, histologique et mycologique avec des injections sous cutanées d'amphotéricine B en solution à la dose de 5 mg pour 1 cc de procaïne de 2% au rythme d'une injection par semaine.

Cette guérison est obtenue en douze semaines, soit avec une dose totale d'environ 250 mg. Le malade n'a pas été suivi.

En 1959 DE FEO et HABER (38) guérissent en quatre injections, c'est à dire avec une dose totale de 60 mg, un malade dont les lésions évoluaient depuis 22 ans.

En 1967 HUGUES (52) préconise des applications locales trois fois par jour de lotion dosée à 30 mg/ml . Un millilitre est ainsi appliqué chaque jour. Une disparition des lésions est obtenue en neuf semaines sans récurrence à 2 ans.

A cette même époque WHITHING (102) note une guérison clinique chez trois malades traités par injection intralésionnelle réalisée par compression au moyen d'un pistolet utilisé dans les vaccinations de masse.

L'injection n'est pas douloureuse si l'embout est appliqué fortement contre la lésion. Ces mêmes malades n'avaient pas été améliorés par des injections sous lésionnelles au dermojet d'amphotéricine B diluée dans des solutions anesthésiques.

Ces infiltrations par pistolet d'amphotéricine B diluée à la dose de 5 mg/ml dans de l'eau stérile apparaissent comme être la meilleure méthode d'application, la procaine et la novocaïne précipitant le produit.

En outre, ce traitement semble rapide et il peut être appliqué aux lésions multiples.

En 1968, WHITHING et CLOETE (103) traitent ainsi avec succès deux malades dont les lésions avaient récidivé après chirurgie et CAPLAN (27) obtient un résultat très favorable en associant l'amphotéricine B en injections sous cutanées à un curettage chirurgical.

TAKAHASHI (97) tente des injections intrarachidiennes chez un malade atteint de chromomycose du système nerveux central. Il n'observe aucun résultat.

En 1974 PRADINAUD (86) note une récurrence moins d'un an avant la fin d'un traitement par infiltrations locales.

En 1977 MARUTA et coll. (66) constatent après 35 injections une amélioration clinique, mais très vite suivie de récurrence.

c-2 : Certains ont tenté l'emploi de l'amphotéricine B par voie intraveineuse.

TZAI et LU (98) en 1966, avec des doses minimales note l'apparition d'une anémie, d'une augmentation de la bilirubine, de l'urée, de la température.

TAKAHASHI et coll. (97) l'administrent pendant deux semaines soit au total 515 mg. Aucun effet bénéfique n'est signalé, il semble même que l'on assiste à une baisse de l'état général.

MARUTA et MINAMI en 1977 (66) constatent une amélioration après 37 intraveineuses mais une récurrence survient un an plus tard.

d) les effets secondaires

. par voie locale :

Douleurs, anorexie, température ont été rapportées qui limitent l'utilisation du produit.

. par voie générale :

Risque de choc thermique, cardiaque, de troubles digestifs, de thrombose veineuse, d'atteinte rénale.

e) Conclusion

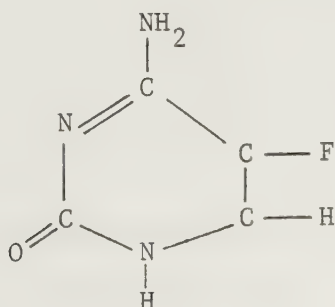
Comme le fait remarquer BAYLES (9) l'amphotéricine B est très toxique et l'administration parentale tolérée n'est que de 1,8 µg/ml alors que la concentration minimale inhibitrice s'est révélée être de 40 µg/ml. Cette méthode ne peut donc être garantie. Quant aux résultats obtenus par les injections intralésionnelles, ils sont loin d'être unanimes. Les injections sont douloureuses, réservées aux petites lésions. Les récurrences ne sont pas rares.

3 - La 5 fluorocytosine (ou ANCOTIL)

=====

a) Le produit

La 5 fluorocytosine ou flucytosine est une poudre blanche, cristalline, inodore dont la formule chimique est la suivante : Amino-4 fluoro-5 OXO-2 dihydro-1, 2 pyrimidine.



Absorbée par les champignons, elle se transforme en 5 fluorouracile par desamination; ce produit se fixe sur l'ARN pour aboutir à un acide fluororibonucléique, composé qui exerce un effet préférentiel sur la thymidylate synthétase, enzyme du champignon. Ainsi la 5 fluorocytosine se comporte comme un anti métabolite au sein du protoplasme de certains champignons.

En revanche, le produit administré per os est retrouvé inchangé dans le sang, les urines, le liquide céphalo rachidien. Il n'est donc pas métabolisé par l'homme et sa tolérance tant du point de vue clinique que biologique est excellente.

Les effets secondaires sont exceptionnels.

b) Les études in vitro

LOPES et coll. en 1971 (61) et DE OLIVEIRA et coll. (79) en 1973 insistent sur l'étude de la sensibilité in vitro du champignon à la 5 fluorocytosine. Des biopsies doivent être réalisées avant le traitement puis 1 et 2 mois après sa mise en route. Un examen histologique et un ensemencement sur SABOURAUD additionné de chloramphénicol seront pratiqués. Si des cultures se développent, elles devront être réensemencées sur Agar Smith medium additionné de 5 fluorocytosine à 0,1; 1; 5; 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et même 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ dans les cas résistants. MARUTA et MINAMI notent une résistance à 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (66).

LOPES et coll. (61) considèrent les malades comme résistants à la 5 fluorocytosine si la concentration de 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ne suffit pas à inhiber la pousse des cultures. MORISON et coll. (73) ont pu cependant obtenir une guérison totale alors que la concentration minimale inhibitrice (C.M.I.) était de 12,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

DE OLIVEIRA et coll. (79) notent deux résistances d'emblée sur une étude de 8 patients.

c) Posologie

Les doses fongistatiques connues précisément, le laboratoire ROCHE qui commercialise la 5 fluorocytosine sous le nom d'ANCOTIL, conseille la posologie de 100 mg/Kg/jour répartis en 4 prises orales.

Une pommade à 10% appliquée une à deux fois par jour sous pansement occlusif ou non peut être associée.

La voie intra artérielle est déconseillée par LOPES (61) qui n'a obtenu ainsi aucun résultat.

d) Les essais thérapeutiques

LOPES en 1969 a été le premier à rapporter quelques résultats encourageants. En 1971 sur une étude portant sur 12 malades traités par la 5 fluorocytosine (5 F.C.) il observe 5 guérisons avec un recul de trois mois environ, et 3 guérisons cliniques, histologiques avec négativation des cultures mais dans ces derniers cas, les malades n'ont pu être suivis (61).

Depuis, de nombreux autres essais ont été réalisés; les résultats sont divers (cf tableau).

En 1972 BORELLI (18) obtient une guérison clinique avec un recul de 16 mois, la 5 F.C. étant utilisée à la dose de 50 mg/Kg/jour.

En 1974 BAYLES (10) n'obtient que trois guérisons sur 12 malades ainsi traités à la dose de 100 à 200 mg/Kg/jour. Cette même année, MAUCERI et coll. (67) obtiennent une guérison chez un sujet dont les lésions évoluaient depuis 30 ans. La C.M.I. était inférieure à 8 µg/ml. PRADINAUD (86) traite 6 malades à la dose de 100 mg/Kg/jour, 4 guérissent. MORISON et coll. (73) observent également une guérison clinique.

RAKOTOMAVO (87) sur une étude portant sur 15 malades traités à Madagascar constate 9 guérisons cliniques et 4 améliorations.

En 1976 BOPP (15) associe l'amphotéricine B à la 5 fluorocytosine dans le but d'obtenir une action synergique contre le champignon pathogène. L'amphotéricine B est utilisée par voie intraveineuse à la dose de 50 mg/jour, trois jours par semaine, la 5 F.C. à la dose de 3 g par jour. En 3 mois, il obtient 11 guérisons cliniques et histologiques sur 11 patients ainsi traités. Aucun effet secondaire n'est signalé. Deux ans après l'arrêt du traitement on ne note aucune récurrence.

En 1976 encore, BORELLI (19) observe une guérison complète à la dose de 150 mg/Kg/j et deux des trois malades de KUSUNOKI et coll. (56).

guérissent après un mois environ de traitement oral. On doit noter dans ces deux derniers cas que les lésions étaient récentes alors qu'elles évoluaient depuis plus de 20 ans chez le malade qui a présenté une résistance au traitement, contrôlée in vitro.

En 1977, MARUTA et MINAMI (66) constatent une amélioration clinique en trois semaines et un affaïssement total des lésions en cinq semaines. Malheureusement, si les cultures se sont négativées, il restait quelques spores à l'histologie et une rechute a été constatée huit mois plus tard. Cet auteur conseille un traitement par la 5 F.C. pendant trois à cinq mois suivi alors d'un traitement chirurgical avec greffe.

En 1978 LOPES et coll. (63) rapportent les résultats de six années d'expérimentation de la 5 F.C. Sur 23 malades traités à la dose de 100 à 200 mg/Kg/jour de deux à soixante sept mois, 16 furent guéris, 7 développèrent des résistances après une phase d'amélioration.

Les traitements associés lors d'une résistance à la 5 F.C. (amphotéricine B, calciferol, thiabendazole) se sont soldés par des échecs.

Les résistances semblent plus fréquentes lorsque les lésions évoluent depuis de nombreuses années ou si elles sont très étendues. Les résultats ne sont pas meilleurs en associant traitement général et traitement local. Ce dernier semble cependant relativement efficace dans le cas de lésions psoriasiformes ou eczématiformes. Etant donné la très bonne tolérance du médicament LOPES conseille d'utiliser d'emblée la 5 F.C. à la dose de 200 mg/Kg/jour. DE OLIVEIRA (79) note en effet que le développement de résistance est souvent en relation avec des doses insuffisantes. LOPES et coll. (62) suggèrent également d'utiliser dès la mise en route du traitement l'amphotéricine B à la dose de 0,30 mg/Kg/jour par voie intraveineuse en alternance un jour sur deux avec la 5 F.C. à la dose de 75 mg/Kg/jour : quatre malades furent ainsi totalement guéris avec des reculs de trois à six mois.

Le synergisme entre les deux médicaments est en effet confirmé par les études in vitro sur différentes souches de *Fonsecaea pedrosoi*. Cette association semble prévenir le développement de résistance à la 5 F.C. et son action serait plus rapide.

D'autre part, les deux produits sont utilisés à plus petites doses diminuant ainsi les effets secondaires.

L'essai thérapeutique rapporté dans notre observation s'est soldé par un échec. La 5 F.C. employée à la dose de 100 mg/Kg/jour comme l'avait conseillé le laboratoire ROCHE, aurait dû être efficace étant donnée la C.M.I. de 8 µg/ml. Une posologie insuffisante a-t-elle été responsable de cette résistance au traitement ?

e) Les effets secondaires

Ils sont rares. Anorexie, nausées ont été signalées par BAYLES (10) ainsi qu'une élévation des transaminases. Du point de vue hématologique :

- deux cas d'éosinophilie ont été observés après un mois de traitement.
- le laboratoire ROCHE a noté 15 cas de leucopénie transitoire et réversible sur 247 traitements (73)
- une thrombocytopénie réversible a été constatée par NZANZUMUHIRE (78).

Il est donc préférable que le malade soit hospitalisé en début de traitement pour subir les examens de routine, hématologiques, hépatiques, urinaires, d'abord toutes les semaines, puis tous les quinze jours.

f) Conclusions

Nous avons retrouvé dans la littérature 64 cas de chromomycose traitée par la 5 F.C. 38 ont été guéris. Pour LOPES et coll. (63) la 5 fluorocytosine représente une véritable révolution dans la thérapeutique de la chromomycose. Ils admettent cependant qu'elle est surtout valable pour les petites lésions précoces, qu'elle doit être poursuivie plusieurs mois, que parfois en cours de traitement surviennent des résistances. Ils conseillent la dose de 200 mg/Kg/jour ou l'association dès le début du traitement à l'amphotéricine B.

D'une façon générale sous l'effet du traitement, les signes fonctionnels s'ils existent disparaissent en quelques jour, mais l'amélioration clinique ne doit pas être attendue avant le troisième mois.

4) LA CHIRURGIE

=====

ROUX et coll. (89) ont obtenu une guérison par l'exérèse d'une petite lésion précoce. Sept ans après l'acte chirurgical BREILLOUT (20) ne constate pas de récurrence.

CONWAY et BERKELEY (32), HARADA et coll. (48) conseillent une exérèse large et profonde des lésions, empiétant sur le tissu sain jusqu'à l'aponévrose et suivie d'une greffe cutanée.

LE QUELLEC, DODIN et MOREAU (59) associent à cette chirurgie l'action du dithiocarbamate de zinc. Sur 22 essais, ils ne notent pas de rechute à 6 mois et 1 an.

Cependant, les récurrences ne sont pas exceptionnelles. Elles ne sont pas surprenantes quand on connaît les possibilités de dissémination lymphatique et hématogène de l'agent pathogène.

BAYLES (9) considère que chirurgie et biopsie peuvent avoir un rôle traumatique et réactiver l'infection. Elle constate deux récurrences après greffe, une après biopsie. Pour cet auteur seul le traitement médical est valable.

VOLLUM (101) conclue à une exérèse large et profonde suivie d'une greffe pour les lésions précoces tandis que cantérisation et curettage seront évités source possible de dissémination.

	Durée d'évolution avant traitement	Durée du traitement (en jours)	Posologie (mg/Kg/j)	Topographie des lésions cutanées	Atteinte viscérale	Traitements associés	Effets secondaires	Résultats	Recul	Espèce pathogène
LOPES 1971	?	630	100	main droite	0	pommade à 10% de 5 F.C	0	échec	2 ans	?
	?	120	100	main droite	0	pommade à 10% de 5 F.C	0	guérison	6 mois	?
	?	180	100	pied droit	0	pommade à 10% de 5 F.C	0	guérison	10 mois	?
	?	365	100	jambe et pied droits	0	pommade à 10% de 5 F.C	0	guérison	2 mois	?
	?	330	100	jambe et pied gauches	0	pommade à 10% de 5 F.C	0	amélioration	0	?
	?	420	100	bras droit	0	pommade à 10% de 5 F.C	0	amélioration	2 mois	?
	?	180	100	jambe et pied droits	0	0	0	amélioration	3 mois	?
	?	120	100	main droite	0	pommade à 10% de 5 F.C	0	guérison	3 mois	?
	?	90	100	pied droit	0	0	0	guérison	3 mois	?
	?	150	100	pied gauche	0	0	0	très bonne amélioration	0	?
		120	100	main gauche	0	0	0	très bonne amélioration	0	?
		30	100	pied gauche	0	0	0	très bonne amélioration	0	?

	Durée d'évolution avant traitement	Durée du traitement (en jours)	Posologie (mg/Kg/j)	Topographie des lésions cutanées	Atteinte viscérale	Traitements associés	Effets secondaires	Résultats	Recul	Espèce Pathogène
BORELLI 1972	10 ans	90	50	?	0	0	0	guérison clinique	16 mois	Cladosporium carioritii
BAYLES 1974 A propos de 12 cas	?	?	100 à 200	?	?	?	?	3 guérisons	6 mois à 2 ans	?
MAUCERI 1974	30 ans	235	150	jambe gauche	0	0	nausées	guérison	1 an	Phialophora pedrosoi
MORISSON 1974	4 ans	180	150	jambe droite	0	Pommade à 10% de 5-F.C.	Leucopenie transitoire	guérison	6 mois	Phialophora pedrosoi
PRADINAUD 1974	20 ans	75	100	genou droit	0	0	0	guérison	1 an	Phialophora pedrosoi
	>10 ans	40	100	poignet gauche	0	0	0	guérison	1 an	Phialophora pedrosoi
	1 an	81	100	genou droit	0	0	0	guérison	1 an	Phialophora pedrosoi
	3 ans	55	100	coude et main droites	0	0	0	amélioration	?	Phialophora pedrosoi
	>15 ans	365	100	membre inférieur gauche	0	0	0	amélioration	?	Phialophora pedrosoi
	6 ans	60	100	genou gauche	0	0	0	guérison		Phialophora pedrosoi

	Durée d'évolution avant traitement	Durée du traitement (en jours)	Posologie (mg/Kg/j)	Topographie des lésions cutanées	Atteinte viscérale	Traitements associés	Effets secondaires	Résultats	Recul	Espèce Pathogène
RAKOTOMAVO 1976	?	121	100	index	0	Pommade à 10% de 5 FC	leucopénie	amélioration	?	?
		35	"	main	0	"	0	guérison clinique		
		50	"	genou	0	"	0	amélioration		
		38	"	jambe	0	"	0	guérison clinique		
		28	"	face	0	"	0	guérison clinique		
		168	"	pied	0	"	0	échec		
		42	"	jambe	0	"	leucopénie	amélioration		
		87	"	jambe	0	"	0	guérison clinique		
		85	"	pied	0	"	0	guérison clinique		
		70	"	pied	0	"	0	guérison clinique		
		150	"	jambe	0	"	0	guérison clinique		
		40	"	pied	0	"	0	non contrôlée		
		50	"	genou	0	"	0	guérison clinique		

	Durée d'évolution avant traitement	Durée du traitement (en jours)	Posologie (mg/Kg/j)	Topographie des lésions cutanées	Atteinte viscérale	Traitements associés	Effets secondaires	Résultats	Recul	Espèce pathogène
		30	100	jambes	0	Pommade à 10% de 5 F.C	0	non contrôlé		
		95	"	pied	0	"	0	amélioration		
		15	"	thorax	0	"	0	non contrôlé		
		31	"	jambe	0	"	0	non contrôlé		
		32	"	jambe	0	"	0	échec		
		35	"	jambe	0	"	0	guérison clinique		
		15	"	fesse	0	"	0	non contrôlé		
BOPP 1976 A propos de 11 cas	?	90	50	?	?	Amphotéricine B 50 mg IV 3 fois par semaine	anorexie nausées	11 guérisons	27 mois	?
BORELLI 1976	55ans	136	150	bras gauche	0	thermothérapie	0	guérison	12 mois	Phialophora pedrosoi
KUSUNOKI 1976	35ans	330	120	jambe droite	0	0	0	échec		Phialophora pedrosoi
	1an	135	120	jambe droite	0	0	0	guérison	8 mois	Phialophora pedrosoi

	Durée d'évolution avant traitement	Durée du Traitement (en jours)	Posologie (mg/Kg/j)	Topographie des lésions cutanées	Atteinte viscérale	Traitements associés	Effets secondaires	Résultats	Recul	Espèce Pathogène
MARUTA 1976	4 ans	75	120	bras gauche	0	0	0	guérison	8mois	Phialophora pedrosoi
	12 ans	217	160	joue	0	Amphotéri- cine B par voie locale	0	échec		Phialophora dermatitidis
			100 à 200	membres infé- rieurs (17) membres supé- rieurs (6)		Pommade à 10% de 5 F.C. (13 cas)	0	16 guéri- sons 7 échecs		Phialophora pedrosoi Cladosporium sp. (2) Acrotheca aquasperça(1) non identifiée (7)

TABLEAU N° III

ESSAIS THERAPEUTIQUES PAR LA 5 FLUDOROCYTOSINE

C O N C L U S I O N S

Nous rapportons une observation de chromomycose due à *Phialophora pedrosoi*. Il s'agit du troisième cas de cette affection observé en France métropolitaine.

Le malade est un marocain de 47 ans. Les lésions sont importantes, de caractère infiltratif et tuberculoïde, localisées à la face externe du bras. Un traitement par la 5 fluoro-cytosine poursuivi à la dose de 100 mg/kg par jour pendant 9 mois s'est révélé inefficace alors que la concentration minimale inhibitrice in vitro était de 8 µg/ml.

Une revue générale de la littérature médicale concernant cette mycose a été effectuée à l'occasion de cette observation.

Le Directeur De l'U.E.R. LYON NORD

Professeur Agrégé J.P. NEIDHART

Le Président de l'Université

Claude Bernard

Professeur D. GERMAIN

Le Président de la Thèse

Professeur G. MOULIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, 1e 22 JUIN 1979

B I B L I O G R A P H I E

1 - ACEVES ORTEGA R.

Cromoblastomicosis - Analisis de 26 casos observados en
Guadalajara, Jalisco (Mexico).
Medicina Cutanea, 1970, 5, 417-428.

2 - AL HAMDANI M., SALMO N.A.M., HADI A.W. A.R.

Chromomycosis of the skin : first case report in Iraq.
Internation. J. Dermatol. U.S.A. 1973, 12, n° 6, 354-357.

3 - AZYLAY R.D., SERRUYA J.

Hematogenous dissemination in chromoblastomycosis.
Report of a generalized case.
Arch. Dermatol. U.S.A., 1967, 95, 57-60.

4 - BALDI F., ANDREOLI G., TERLIZZI A.

Cromoblastomicosi. Ruolo delle mast cellule nel determinismo delle
lesioni cutanei.
G. Ital. Dermatol. 1975, 110, n° 4, 153-158.

5 - BAGUERO G.F.

La intradermoreaction con antigeno de Hormodendrum pedrosoi.
Boletin de la Sociedad Cubana de Dermatologia y Sifiligraphia,
1959, 16, n° 4, 90-94.

6 - BAQUERO G.F.

Cromoblastomycosis experimental.
Boletin de la Sociedad Cubana de Dermatologia y Sifiligraphia,
1961, 18, n° 1, 19-28.

7 - BARWASSER N.C.

Chromoblastomycosis, Thirteenth reported case in the united States.
J.A.M.A. 1953, 153, 556.

8 - BAYLES (M.A.H.)

Chromomycosis, treatment with thiabendazole.
Arch. dermatol. U.S.A., 1971, 104, n° 5, 476-485.

9 - BAYLES M.A.H.

Chromomycosis (therapy)
S. Afr. Med. J., 1973, 47, 123.

10 - BAYLES M.A.H.

Chromomycosis treated with 5 fluorocytosine.
Br. J. Dermatol., 1974, 91, n° 6, 715.

11 - BLANK H., REBELL G.

Thiabendazole activity against the fungi of dermatophytosis,
mycetomas and chromomycosis.
J. Invest. Dermatol., 1965, 44, 219-220.

12 - BOLGERT M., TABERNAT J., DELUZENNE R., POISSON R., PEILLON F.

Un cas de chromoblastomycose. Amélioration spectaculaire par
l'association d'iodure de potassium et d'isoniazide.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1960, 67, 8-12 et 441-443.

13 - BOLGERT M., DELUZENNE R., ROSTAND M., GUIBERT J.

Premier cas de chromoblastomycose traité par administration
conjointe d'isoniazide et d'iodure de potassium pendant quatre
ans (deuxième présentation). Association d'une eosinophilie
sanguine et d'une hématurie microscopique chronique.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1964, 115, 159-163.

14 - BONILLIA E.

Treatment of chromomycosis with calciferol
Report of three cases.
Arch. Dermatol. 1954, 70, 665-667.

15 - BOPP C.

Cura da cromoblastomicose por novo metodo de tratamento.
Medicina Cutanea, 1976, 4, 4, 285-292.

16 - BORELLI D.

Diagnosis of chromomycosis.
Arch. Dermatol., 1957, 76, 789.

17 - BORELLI D.

Cromomycosis profunda visceral.
Medicina Cutanea, 1969, 3, 583-594.

18 - BORELLI D.

Diagnosis and treatment of chromomycosis.
Arch. Dermatol., 1972, 106, 419.

19 - BORELLI D., REYES O.

Cromomycosis en Iberia.
Medicina Cutanea, 1976, 3, 159-170.

20 - BREILLOUT A.

A propos d'un cas de chromoblastomycose.
Thèse Med. Limoges, 1974, n° 30.

21 - BRUMPT E.

Precis de parasitologie. Paris.
Masson 6ème édition, 1949.

22 - BRYGOO E.R.

La chromoblastomycose à Madagascar.
Mycologie médicale, 1956, 288-303.

23 - BRYGOO E.R.

Chromoblastomycose.
Encycl. Med. Chir. Mal. Infect. (2) 8124, C₁₀, 1972.

24 - BRYGOO E.R., COUDURIER J., MEYER G.

La Chromoblastomycose à Madagascar.

Arch. Inst. Pasteur de Madagascar, 1958, 26, 11-22.

25 - BRYGOO E.R., SEGRETAİN G.

Etude clinique, épidémiologique et mycologique de la chromoblastomycose à Madagascar.

Bull. Soc. Path. Exot. 1960, 3, 443-475.

26 - BUCKLEY H.R., MURRAY I.G.

Precipitating antibodies in chromomycosis.

Sabouraudia, 1966, 5, n° 1, 78-80.

27 - CAPLAN R.M.

Epidermoid carcinoma arising in extensive chromoblastomycosis.

Arch. Dermatol., 1968, 97-38-41.

28 - CAPRON A., DODIN A., ANDRIANTSOA L.

Echec du traitement par la grisefuline dans quatre cas de chromoblastomycose.

Bull. Soc. Path. Exot., 1960, 5, 912.

29 - CARRION A.L., SILVA-HUTNER M.

Taxonomic criteria for the fungi of chromoblastomycosis with reference to *Fonsecaea pedrosoi*.

Internation. J. Dermatol., USA, 1971, 10, n° 1, 35-43.

30 - CARRION A.L.

Chromoblastomycosis and related infections.

New concepts, differential diagnosis, and nomenclatorial implications.

Internation. J. Dermatol., USA, 1975, 14, n° 1, 27-32.

31 - CONTI-DIAZ I.A., VIGNALE R.A., PENNA DE PEREIRA M.E.

Cromoblastomicosis tratada con termoterapia local.

Medicina Cutanea, 1969, 4, 383-386.

32 - CONWAY H., BERKELEY W.

Chromoblastomycosis treated by surgical excision (mycetoma form)
Arch. Dermatol., 1952, 66, 695-702.

33 - COSTELLO M.J., DE FEO C.P., LITTMAN M.L.

Chromoblastomycosis treated with local infiltration of
Amphotericin B solution.
Arch. Dermatol., 1959, 79, 184-193.

34 - COUDERT J.

Guide pratique de mycologie médicale.
Paris, Masson et Cie, 1955.

35 - COULANGES P., MAYOUX A.M., BRYGOO E.R.

Recherches sur la chromoblastomycose expérimentale à *Phialophora*
pedrosoi et *Cladosporium carrionii*. Applications possibles à des
essais thérapeutiques.
Arch. Inst. Pasteur de Madagascar 1970, 39, n° 1, 51-73.

36 - COULANGES P., MAYOUX A.M., BRYGOO E.R.

Utilisation de l'immunofluorescence indirecte dans la chromoblas-
tomycose humaine et expérimentale à *Phialophora pedrosoi* et
Cladosporium carrionii. Etude préliminaire.
Arch. Inst. Past. de Madagascar 1970, 39, n° 1, 65-76.

37 - COULANGES P.

La chromoblastomycose.
Arch. Inst. Pasteur de Madagascar, 1971, 40, n° 1, 63-84.

38 - DE FEO C.P., HABER L.C.

Chromoblastomycosis treated with local infiltration of Amphotericin
B. Report of second case.
J.A.M.A. 1959, 171, 1961-1963.

39 - DEGOS R.

Mycoses vegetantes.
Dermatologie, EMC Flammarion, 1972, 626-627.

40 - DERBES V.J., FRIEDMAN L.

Chromomycosis treated by vibrapuncture injection of Amphotericin B.
Arch. Dermatol., 1959, 80, 286.

41 - DROUHET E., SEGRETAİN G., MARIAT F.

Diagnostic de laboratoire des mycoses. Améliorations récentes des
méthodes de diagnostic mycologique et immunologique.
Rev. Prat., 1968, 18, 2863-2898.

42 - FOUNTAIN R.B.

The chromomycoses in England.

Trans. Saint John's Hospi. Derm. Soc. 1968, 54, n°2, 187-196.

43 - FRANKS A., ANDRADE R.

Diagnosis : chromomycosis.

Arch. Dermatol., 1963, 87, n° 5, 660.

44 - FUENTES C.A., BOSCH Z.E.

Biochemical differentiation of the étiologic agents of chromo-
blastomycosis from non pathogenic Cladosporium species.

J. Invest. Dermatol., 1960, 34, n° 6, 419-421.

45 - FUKUSHIRO R., KAGAWA S., NISHIYAMA S., TAKAHASHI H.

Un cas de chromoblastomycose cutanée avec métastase cérébrale
mortelle.

Presse Médicale, 1957, 65, 2142-2143.

46 - GARCIN R., MARTIN R., BERTRANS T., GRUNER J., TOURNEUR R.

Mycose meningo ependymaire (étude anatomoclinique).

Presse Médicale 1949, 81, 1201.

47 - HADIDA E., MARRILL F.G., STREET R.

Dermatite verruqueuse et mucosique (chromoblastomycose).

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1953, 60, 281-282.

48 - HARADA S., FUMIIRI M., HONDA M., UEDA T., MURAKAMI M., HATTORI S.,
MIYOSHI T.

Chromomycosis of the skin : report of five cases.

Internation. J. Dermatol. U.S.A., 1971, 10, n° 2, 118-125.

49 - HARADA S., UEDA T., KUSUNOKI T.

Systemic chromomycosis.

J. Dermatol. Jap., 1976, 3, n° 1, 13-17.

50 - HARANT H., HUTTEL W.

Trichosporium pedrosoi Br. : agent d'une mycose vegetante d'origine malgache.

Bull. Soc. Path. Exot., 1944, 37, 188-190.

51 - HERNANDEZ F., PEREZ E.

Treatment of chromomycosis.

Arch. Dermatol., 1972, 106, 130.

52 - HUGHES W.T.

Chromoblastomycosis. Successful treatment with topical amphotericin B.

J. Pediatr. (USA), 1967, 71, n° 3, 351-356.

53 - ITANI Z.

Die Chromomykose : Viszeral - metastasierender Typ.

Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1970, 95, 20, 1100-1106.

54 - IVE F.A., CLARK M.

Chromoblastomycosis in Nigeria.

J. Trop. Med. Hyg., 1966, 69, 184-186.

55 - KIRSHBAUM J.D.

"Solitary cutaneous chromoblastomycosis of the elbow" simulating a neoplastic lesion.

Arch. Dermatol., 1972, 105, n° 2, 293-294.

56 - KUSUNOKI T., TASHIRO H., TANAKA M., UEDA T., HARADA S.

Treatment of chromomycosis with 5-fluorocytosine.

J. Dermatol. Jap., 1976, 3, n° 6, 275-279.

57 - LANE C.G.

A cutaneous lesion caused by a new fungus : Phialophora verrucosa.

Journal of cutaneous and venereal diseases, 1915, 33, 840-847.

- 58 - LANGERON M., VANBREUSEGHEM R.

La chromoblastomycose.

Précis de Mycologie. Paris, Masson, 1952, 493-505.

- 59 - LE QUELLEC B., DODIN A., MOREAU M.

Essais de fongicides dérivés du diméthyl - dithiocarbamate de zinc in vitro et in vivo dans la chromoblastomycose humaine.

Bull. Soc. Path. Exot., 1966, 59, 192-199.

- 60 - LOPES C.F.

Therapeutic Studies with 5 fluorocytosine.

Internation. J. Dermatol. U.S.A., 1975, 14, n° 4, 292-293.

- 61 - LOPES C.F., CISALPINO E.O., ALVARENGA R.J., ARMOND S., PORTO R.V.,
MAIA F.A., PEIXOTO Y.

Treatment of chromomycosis with 5 fluorocytosine.

Internation. J. Dermatol. USA, 1971, 10, n° 3, 182-191.

- 62 - LOPES C.F., RESENDE M., ALVARENGA R.J., MOREIRA Y.K.

5 - fluorocytosine (Ancotil) in the treatment of chromomycosis.

Rapport d'experimentation communiqué par le laboratoire Roche.

- 63 - LOPES C.F., ROBERTO M.D., ALVARENGA J., EDUARDO O. et coll.

Six years' experience in treatment of chromomycosis with 5 fluorocytosine.

Internation. J. Dermatol. USA, 1978, 17, 414-418.

- 64 - MALKINA A.Y., DARCHENKOVA N.N.

Fréquence de la chromomycose (res. Angl.).

Vest. Dermatol. Venereol. SSSR, 1977, 1, 41-45.

- 65 - MARTIN DE MIRANDOL P., SEGRETAINE G., BATAILLARD

Un cas de chromoblastomycose à La Réunion.

Bull. Soc. Path. Exot., 1958, 51, 884-887.

- 66 - MARUTA H., MINAMI K.

A case of chromomycosis treated with 5 fluorocytosine.

J. Dermatol. Jap. 1977, 4, n° 1, 7-12.

- 67 - MAUCERI A.A., CRELLEN S.I., VAN DEVELDE A.G., JOHNSON J.E.

Fluorocytosine. An effective Oral treatment for chromomycosis.
Arch. Dermatol., 1974, 109, n°6, 873-876.

- 68 - MAYDAT L.

La chromoblastomycose.
Afr. med., 1968, 61, 425-429.

- 69 - MEAD K.M.

Chromoblastomycosis at the age of eleven years.
The Medical Journal of Australia, 1955, 2, 165.

- 70 - MERRIWEATHEAR A.M. et al.

A case of chromoblastomycosis occurring in Botswana.
S. Afr. Med. J., 1972, 46, 1679-1681.

- 71 - MINSKER O.B., AGARUNOVA Y.S., MALKINA A.Y., MOSKOVSKAYA (M.A.),
PUNZUR G.S.

Etude sur la chromomycose (Res. Angl.)
Vest. Dermatol. venereol. SSSR. 1975, 10, 40-46.

- 72 - MONTEPELLIER J.M., CATANEI A.

Mycose humide due à un champignon du genre Hormodendrum.
Ann. Derm. Syph., 1927, 8, 626-635.

- 73 - MORISON W.L., CONNOR B., CLAYTON Y.

Successful treatment of chromoblastomycosis with 5 fluorocytosine.
Brit. J. Dermatol., 1974, 90, n° 4, 445-449.

- 74 - MOULIN G., BELON P., BATTESTI M., ALLIGIER H., FERON P., BOUCHET B.,
FAURE C.

Chromomycose.
R.M.A.F., 1979, 8, 3, 77-79.

- 75 - MUSELLA R.A., COLLINS G.H.

Cerebral chromoblastomycosis. Case report.
J. Neurosurg., 1971, 35, 2, 219-222.

76 - NAGARKATTI P.S., RAMACHANDRAIAH H., RAJASHEKARAIH H.K.

Chromomycosis (A case report).

Indian J. Dermatol. venereol. India, 1974, 40, n°6, 265-267.

77 - NAKAMURAT T.

Primary chromoblastomycosis of the nasal septum.

Am. J. Clin. Pathol., 1972, 58, 365-370.

78 - NZANZUMHIRE H.

Chromoblastomycosis due to Cladosporium trichoïdes treated with 5 fluorocytosine. A case report.

Am. J. clin. Pathol., 1974, 61, 257-263.

79 - OLIVEIRA L. GONZAGA DE, RESENDE M. APARECIDA DE, CISALPINO E.O., FIGUEIREDO Y. PEIXOTO DE, LOPES C.F.

In vitro sensitivity to 5 fluorocytosine of strains isolated from patients under treatment for chromomycosis.

Internation. J. Dermatol., 1975, 14, n° 2, 141-143.

80 - OLIVEIRA L. GONZAGA DE, RESENDE M. APARECIDA, LOPES C.F., CISALPINO E.O.

Identificação dos Agentes de Cromomicose.

An. bras. dermat., 1977, 52, n°1, 1 - 5.

81 - PARDO - COSTELLO V., RIO - LEON E., TRESPALACIOS F.

Chromoblastomycosis in Cuba.

Arch. Dermatol., 1942, 45, 19-32.

82 - PERERA M.

Chromoblastomycosis.

Ceylon Medical Journal, 1973, 18, 153-155.

83 - PEYROT C.

Les chromomycoses à Madagascar.

Thèse Med. Montpellier, 1971, n° 182.

84 - POWELL R.E.

A survey of chromoblastomycosis in Queensland.

Austr. J. Derm., 1952, 6, 214-222.

85 - PRADINAUD R., JOLY F., BASSET M., BASSET A., GROSSHANS E.

Les chromoblastomycoses et la maladie de Jorge Labo en Guyane Française.

Bull. Soc. Path. Exot., 1969, 62, n° 6, 1054-1063.

86 - PRADINAUD R.

Traitement de 6 chromomycoses par la 5 fluoro-cytosine en Guyane française.

Nouv. Press. Med., 1974, 3, n° 31, 1955.

87 - RAKOTOMAVO N.

Contribution à l'étude de la chromoblastomycose.

Thèse Med. TOULOUSE, 1973, n° 36.

88 - RAMIREZ N.M.

Treatment of chromomycosis with liquid nitrogen.

Internation. J. Dermatol., 1973, 12, n° 4, 250-254.

89 - ROUX J., JANAUD M., FISSAROU M., BAREILLE SAINT-GAUDENS Mme

Communication d'un cas de chromoblastomycose au début.

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1967, 74, 655-656.

90 - SILVERIE L.R., RAVISSE P.

Sur 2 cas de chromomycose observés en Guyane Française.

Bull. Soc. Path. Exot., 1962, 55, n° 5, 751-752.

91 - SIVAKRISHNAIAH P., RAJA BABU K.K., LEELA NAIDU P.S., NAIDU P.D.,
BHASKAR REDDY D.

Chromoblastomycosis.

Indian J. Dermatol. venereol. 1972, 38, n° 2, 78-82.

92 - SOLANO A.E.

Tratamiento de la cromoblastomicosis con thiabendazole.

Medicina Cutanea, 1966, 3, 277-286.

93 - SOLOMON L.M., BEERMAN H.

Amphotericin B and electrodissection for chromoblastomycosis.

Arch. Dermatol. 1963, 87, 492.

94 - SONCK C.E.

Chromoblastomycosis. Fives cases from Finland.

Acta Dermatol. Venered. Stokh. 1959, 39, 4, 300-309.

95 - SUMMERS D.S.

Systemic cerebral chromoblastomycosis : Diagnosis during life, drug sensitivities, and treatment of a single case.

Neurology (MINNEAP), 1968, 18, 278.

96 - SYMMERS W.C.

A case of chromoblastomycosis.

Brain, 1960, 83, 37-51.

97 - TAKAHASHI H. et Al.

Chromoblastomycosis in the cisterna magna and the spinal arachnoid space. (case report).

J. Neurosurg. 1973, 38, 506-509.

98 - TSAI C.Y., LU Y.C.

Systemic chromoblastomycosis due to Hormodendrum dermatitidis (KANO). Report of the first case in Taiwan.

Am. J. clin. Pathol. 1966, 46, 103-114.

99 - VANBRUSEGHEM N.R., DEVROEY CH., TAKASHIO M.

Guide pratique de Mycologie medicale et vétérinaire.

Paris - Masson - 2ème édition 1978.

100 - VENKATARAMAIAH N.R., RAO R.V., HAFIZ F.A., SUBRA MANYA BHAT, NALINI VENUGOPAL

Chromoblastomycosis.

Indian J. Dermatol. Venereol. 1973, 39, n°5, 207-208.

101 - VOLLUM D.I.

Chromomycosis : a review.

Br. J. Dermatol., 1977, 96, n° 4, 454-458.

102 - WHITING D.A.

Treatment of chromoblastomycosis with high local concentration
of Amphotericin B.

Br. J. Dermatol., 1967, 79, 345-351.

103 - WHITING D.A., CLOETE G.N.P.

Chemotherapy and conservative surgery in the treatment of
chromoblastomycosis.

South Afr. Med. J., 1968, 42, n°34, 883-886.

104 - ZAIAS N., REBELL G.

A simple and accurate diagnostic method in chromoblastomycosis.

Arch. Dermatol., 1973, 108, n° 4, 545-546.

- oOo -

